

**PROBLEME DER ARZNEIMITTELSICHERHEIT
BEI WÄSSRIGEN OPHTHALMIKA
UNTERSUCHUNGEN ZUR STABILITÄTSSPEZIFISCHEN
ANALYTIK, CHEMISCHEN UND PHYSIKALISCHEN STABILITÄT**

MICHAEL MARSCHALL

Disbui. München

1989



Probleme der Arzneimittelsicherheit bei wäßrigen Ophthalmika
Untersuchungen zur stabilitätsspezifischen Analytik,
chemischen und physikalischen Stabilität

D I S S E R T A T I O N

der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt von

MICHAEL MARSCHALL

aus Hofheim/Ts.

München 1988

1. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.1989

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater
Herrn Prof. Dr. K. Thoma

danke ich herzlich für die Auswahl des Themas, seine wissenschaftliche Anleitung sowie für die vielfältige Förderung und jederzeit großzügig gewährte Unterstützung meiner Untersuchungen.

Fräulein I. Hiltmann danke ich für die sorgfältige Mitarbeit bei den spektroskopischen Messungen.

INHALTSVERZEICHNIS

195/54

A. EINLEITUNG	11
B. Beschreibung der Arbeitsmittel und der Arbeitsverfahren	11
C. Darstellung der Ergebnisse und der daraus resultierenden Aussagen	12
1. Zusammenfassung	12
2. Zusammenfassung	13
3. Zusammenfassung	14
4. Zusammenfassung	15
5. Zusammenfassung	16
6. Zusammenfassung	17
7. Zusammenfassung	18
8. Zusammenfassung	19
D. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
E. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
F. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
G. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
H. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
I. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
J. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
K. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
L. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
M. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
N. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
O. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
P. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
Q. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
R. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
S. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
T. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
U. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
W. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
X. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
Y. Zusammenfassung der Ergebnisse	21
Z. Zusammenfassung der Ergebnisse	21

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.	<u>E i n f ü h r u n g</u>	11
I.	Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Augentropfen	11
II.	Chemische Stabilität und Abbaureaktionen wichtiger Wirkstoffe in Augentropfen	12
1.	Parasympatholytika	12
2.	Lokalanästhetika	13
3.	Pilocarpin	14
4.	Physostigmin	15
5.	Adrenalin	16
6.	Chloramphenicol	17
7.	Corticosteroid-Ester	18
8.	Lokaltherapeutika vom Imidazolin-Typ	19
III.	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	21
B.	<u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r - s u c h u n g e n</u>	
I.	Entwicklung von hochdruckflüssigkeitschromato- graphischen Analysenmethoden zur stabilitäts- spezifischen Analytik von Wirkstoffen in wäßrigen Augenarzneimitteln	23
1.	Bestimmung vorwiegend basischer Substanzen	24
1.1	Wirkstoffe, die sich mit Methanol-haltigen Laufmitteln bestimmen lassen (Trennsystem 1)	25
1.2	Wirkstoffe, die sich mit Acetonitril- haltigen Laufmitteln bestimmen lassen (Trennsystem 2)	35
2.	Bestimmung von Wirkstoffen mit überwiegend sauren Eigenschaften (Trennsystem 3)	42
3.	Bestimmung stark polarer Substanzen	45
3.1	Zugabe von Dodecylsulfat zur mobilen Phase (Trennsystem 4)	45
3.2	Zugabe von Heptansulfonsäure zur mobilen Phase (Trennsystem 5)	48
4.	Bestimmung von Corticosteroiden sowie weite- ren lipophilen Verbindungen (Trennsystem 6)	50

	Seite
5. Bestimmung weiterer Substanzen	53
6. Möglichkeiten und Probleme der praktischen Anwendung der entwickelten HPLC-Analysenverfahren	59
II. Untersuchungen zur Stabilität von Augentropfen aus den Rezepturformularen NRF/DAC und FNA sowie aus dem 2. AB-DDR	62
1. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen des NRF/DAC	63
2. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen der FNA	67
3. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen des 2. AB-DDR	76
4. Schlußfolgerungen für die Ausarbeitung von Haltbarkeitsfristen von Rezeptur-Augenarzneimitteln	78
III. Vergleichende Untersuchung der Sicherheit offener Verfalldaten bei Augenarzneimitteln	81
1. Stabilität von Augentropfen der Wirkstoffgruppe Lokalanästhetika	82
1.1 Oxybuprocain-HCl-Augentropfen	83
1.2 Proxymetacain-HCl-Augentropfen	84
1.3 Diskussion der Ergebnisse	86
2. Stabilität von Antibiotika in Augentropfen	87
2.1 Azidamphenicol-Augentropfen	87
2.2 Chloramphenicol-Augentropfen	89
2.2.1 Stabilität von Fertigarzneimitteln	89
2.2.2 Einflußfaktoren auf die Stabilität von Chloramphenicol in Augentropfen	91
2.2.3 Stabilität von Chloramphenicol in Kombinations-Augentropfen-Präparaten	93
2.2.4 Diskussion der Ergebnisse	94
2.3 Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen	96
3. Stabilität von Corticosteroiden in Augentropfen-Fertigarzneimitteln	100
3.1 Prednisolonphosphat-Augentropfen	100
3.2 Prednisolonhemisuccinat-Augentropfen	101
3.3 Dexamethasonphosphat-Augentropfen	102

	Seite
3.4 Dexamethasonsulfobenzoat-Augentropfen	103
3.5 Diskussion der Ergebnisse	103
4. Stabilität von Chemotherapeutika in Augentropfen	105
4.1 Sulfacetamid-Augentropfen	105
4.2 Virustatika-Augentropfen	106
5. Stabilität von Augentropfen-Fertigarzneimitteln mit gefäßaktiven Substanzen	109
6. Stabilität von Augentropfen zur Glaukombehandlung	116
6.1 Timolol-Augentropfen	116
6.2 Sympathomimetika-Augentropfen	117
6.3 Physostigmin-Augentropfen	119
6.4 Diskussion der Ergebnisse	119
7. Stabilität von Mydriatika in Augentropfen	121
8. Stabilität von Thiamin-Augentropfen	123
9. Schlußfolgerungen für die pharmazeutische Praxis	125
 IV. Untersuchungen zur Frage der Haltbarkeit von Augentropfen während der Anwendung	 129
1. Stabilitätsprobleme während der Anwendung	129
2. Ergebnisse der Untersuchungen	132
2.1 Instabilität bei Anwendung oxidationsempfindlicher Augentropfen	132
2.1.1 Adrenalin-Augentropfen	132
2.1.2 Rifamycin-Augentropfen	136
2.1.3 Pirenoxin-Augentropfen	138
2.1.4 Physostigminsalicylat/sulfat-Augentropfen	140
2.1.5 Diskussion der Ergebnisse	142
2.2 Instabilität bei Anwendung hydrolyseempfindlicher Arzneistoffe	146
2.2.1 Indometacin-Augentropfen	147
2.2.2 Erythromycinlactobionat-Augentropfen	147
2.2.3 Diskussion der Ergebnisse	149
2.3 Instabilität bei Anwendung von Augentropfen, die durch Epimerisierung zersetzt werden	150
2.3.1 Tetracyclin-Augentropfen	151
2.3.2 Oxytetracyclin-Augentropfen	153
2.3.3 Diskussion der Ergebnisse	154



	Seite
2.4 Gehaltsverluste durch Sorption an Tropf- vorrichtungen	155
2.4.1 Bromhexin-Augentropfen	156
2.4.2 Sorption des Konservierungsmittels Chloro- butanol bei einem Augentropfen-Präparat mit Ecothiopathiodid als Wirkstoff	156
2.4.3 Diskussion der Ergebnisse	158
2.5 Gehaltsverluste von Wirkstoffen in Augen- tropfen-Präparaten durch Photoinstabilität	159
2.5.1 Chloramphenicol-Augentropfen	159
2.5.2 Dexamethason-Augentropfen	160
2.5.3 Diskussion der Ergebnisse	160
2.6 Augentropfen ohne anwendungsbedingte Stabilitätsprobleme	161
3. Sind Aufbrauchsfristen für Augentropfen-Präpa- rate in Mehrdosenbehältnissen aus Gründen der chemischen und physikalischen Instabilität notwendig?	163
 V. Beeinflussung der Arzneimittelsicherheit von Augentropfen durch das Packmittel	 169
1. Einfluß des Primärpackmittels auf das mittlere Tropfengewicht - Auswirkungen auf die thera- peutische Wirksamkeit	171
1.1 Mittlere Tropfengewichte von Betarezeptor-Ant- agonisten in Augentropfen-Fertigarzneimitteln	172
1.2 Mittlere Tropfengewichte von Augentropfen mit physiologischer Kochsalzlösung bei Verwendung von in der Apothekenrezeptur gebräuchlichen Augentropfen-Behältnissen	174
1.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse	175
2. Einfluß des Packmaterials auf die Wirkstoff- Sorption während der Anwendung am Beispiel der Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR	176
3. Untersuchungen zum Leckageproblem bei Augen- tropfen-Behältnissen	180
3.1 Ergebnisse der Untersuchungen	181
3.1.1 Dichtigkeit von Mehrdosenbehältnissen	181
3.1.2 Dichtigkeit von Einzeldosisbehältnissen	183

	Seite
3.1.3 Dichtigkeit bei überwiegend in der Apotheken-Rezeptur bzw. -Defektur eingesetzten Behältnismaterialien	184
3.1.4 Gehaltsveränderungen von Augentropfen während der Anwendung infolge von Dichtigkeitsproblemen	186
3.2 Diskussion der Ergebnisse	
VI. Untersuchungen zur Photostabilität von Augentropfen in Abhängigkeit vom eingesetzten Packmittel	191
1. Photostabilität von Augentropfen im Lichtprüfschrank	194
1.1 Corticosteroid-Augentropfen	195
1.2 Antibiotika-Augentropfen	199
1.3 Physostigmin-Augentropfen	203
1.4 Augentropfen mit Betarezeptor-Antagonisten	205
1.5 Nandrolon-Augentropfen	206
1.6 Bromhexin-Augentropfen	208
1.7 Pirenoxin-Augentropfen	209
1.8 Diskussion der Ergebnisse	210
2. Photoinstabilität von besonders lichtempfindlichen Augentropfen im Tageslicht	213
3. Schlußfolgerungen aus den Befunden für die Aussagefähigkeit von beschleunigten Photostabilitätsprüfungen	219
 <u>C. Experimenteller Teil</u>	
I. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmungen	222
1. Geräte und Materialien	222
2. Durchführung der Bestimmungen	223
2.1 Bestimmung vorwiegend basischer Substanzen	223
2.2 Bestimmung von Wirkstoffen mit überwiegend sauren Eigenschaften	225
2.3 Bestimmung stark polarer Substanzen	225
2.4 Bestimmung von Corticosteroiden sowie weiteren lipophilen Verbindungen	226
2.5 Bestimmung weiterer Substanzen	226
3. Berechnung von Kapazitätsfaktoren und relativer Retention	228

	Seite
II. Stabilität von Rezepturaugenarzneimitteln	229
1. Geräte und Materialien	229
2. Rezeptur und Herstellung	230
III. Vergleichende Untersuchung der Sicherheit offener Verfalldaten bei Fertigarzneimitteln	234
1. Bestimmung des Wirkstoffgehaltes von Augen- tropfen-Fertigarzneimitteln	234
2. Ermittlung von Einflußfaktoren auf die Stabilität von Chloramphenicol-Augentropfen	235
IV. Untersuchungen zur Frage der Haltbarkeit von Augentropfen während der Anwendung	237
1. Geräte und Materialien	237
2. Durchführung der Anbruchsversuche	238
V. Beeinflussung der Arzneimittelsicherheit von Augentropfen durch das Packmittel	239
1. Einfluß des Primärpackmittels auf das mittlere Tropfengewicht von Augentropfen	239
2. Einfluß des Packmittels auf die Wirkstoff- Sorption während der Anwendung am Beispiel der Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR	241
3. Untersuchungen zum Leckageproblem bei Augen- tropfen-Behältnissen	242
VI. Untersuchungen zur Photoinstabilität von Augen- tropfen in Abhängigkeit vom eingesetzten Packmittel	244
1. Photoinstabilität von Augentropfen im Licht- prüfschrank	
2. Photoinstabilität von besonders lichtempfind- lichen Augentropfen im Tageslicht	247
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	248
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	254

A. E I N F Ü H R U N G

I. Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Augentropfen

Wäßrige Augentropfen zählen zu den besonders instabilen Darreichungsformen unseres Arzneischatzes.

Dies führt dazu, daß pharmazeutische Probleme der Arzneimittelsicherheit gerade bei solchen Präparaten auftreten, die zu Verunsicherungen nicht nur im pharmazeutischen Bereich, sondern auch bei Augenärzten und Patienten führen.

So wurde die Diskussion über die Berechtigung und zeitliche Begrenzung der nunmehr 6-wöchigen Aufbrauchsfrist von Augentropfen häufig kontrovers zwischen ophthalmologischen Vorstellungen und pharmazeutischen Argumenten geführt. Diese pharmazeutischen Argumente, die insbesondere eine mögliche Beeinträchtigung der chemischen, physikalischen und mikrobiologischen Stabilität betrafen, waren jedoch nicht anhand von experimentellen Prüfungen belegbar.

Eine systematische Untersuchung dieses Sachverhaltes erscheint deshalb als besonders wichtig, da auch in der Zwischenzeit jeweils nur über spezielle Gesichtspunkte bei Konservierungsmitteln sowie mikrobielle Aspekte berichtet wurde.

Weitere Verunsicherungen sind durch die am 1.7.87 in Kraft getretene neue Apothekenbetriebsordnung entstanden, nach der Verfalldaten auch für rezeptur- bzw. defekturemäßig hergestellte Augentropfen angegeben werden müssen.

Der neueren Literatur können bereits zahlreiche Angaben über Zersetzungsreaktionen von instabilen Augenarzneimitteln entnommen werden. Diese geben zwar Aufschluß über die problematische Stabilität vieler Wirkstoffe in solchen Zubereitungen, lassen aber eine weitaus größere Anzahl von Fragen zur Arzneimittelsicherheit bei der Herstellung, Lagerung und Anwendung offen.

II. Chemische Stabilität und Abbaureaktionen wichtiger Wirkstoffe in Augentropfen

1. Parasympatholytika

Aufgrund ihrer mydriatischen Wirkung werden die Parasympatholytika Atropin, Scopolamin, Homatropin und Cyclopentolat insbesondere zu diagnostischen Zwecken in der Augenheilkunde eingesetzt.

Die wesentliche Abbaureaktion besteht aus einer Esterhydrolyse; dabei haben die Verbindungen ihr Stabilitätsoptimum im sauren pH-Bereich.

Am Beispiel des als Razemat eingesetzten Atropins soll der Abbau dargelegt werden (Abb.1). Die pH- und temperaturabhängige Zersetzung wässriger Atropinlösungen (I) ist durch mehrere Parallel- und Folgereaktionen charakterisiert. Hauptabbauweg ist die Wasserstoff- und Hydroxyl-Ionen katalysierte Esterhydrolyse zu Tropin (II) und Tropasäure (III). Daneben finden eine Dehydratisierung zu Atropamin (IV) sowie unter extremen Bedingungen zusätzlich eine Dimerisierung zu Belladonin (V) statt (1,2).

Die Verseifungsgeschwindigkeit des Atropins hat bei pH 3 bis 4 ihr Minimum (3). Wegen der in diesem Bereich möglichen Dehydratisierung liegt das Stabilitätsoptimum wässriger Lösungen bei pH 4 bis 4,5 (4).

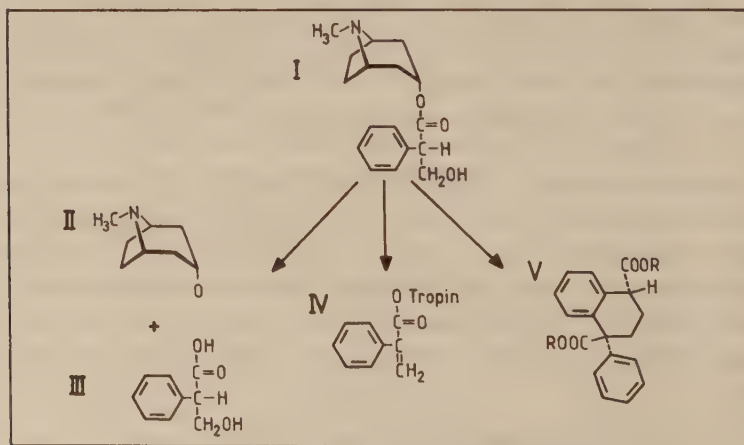


Abb. 1 Abbaureaktionen des Atropins

Angaben zur Haltbarkeit

Tetracainlösungen sind bei pH 5,0 3900 Tage, bei pH 6,5 124 Tage haltbar (10).

Oxybuprocainlösungen mit pH 5 zeigen nach 7,65 Jahren bei 20°C einen 10%-igen Abbau (11).

Proxymetacainlösungen sind mindestens 2 Jahre haltbar, bei Anwesenheit von Luft wird eine Verfärbung beobachtet (12).

3. Pilocarpin

Das Parasympathomimetikum Pilocarpin (I) wird als Miotikum bei der Glaukombehandlung eingesetzt. Das Alkaloid unterliegt in wäßriger Lösung in zwei kompetitiven Parallelreaktionen (Abb.3) mit reversiblen Reaktionsschritten der Hydrolyse zur Pilocarpsäure (III) sowie der Epimerisierung zu Isopilocarpin (II). An diese schließt sich eine reversible hydrolytische Zersetzung zur Isopilocarpsäure (IV) an (13). Die Lage des Gleichgewichtes wird durch den pH-Wert beeinflusst, während die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung pH- und temperaturabhängig ist. Obwohl die Geschwindigkeit der Abbaureaktion zu Pilocarpsäure zwischen pH 5,0 und 5,5 ein Minimum aufweist, zeigen wäßrige Lösungen bis pH 3,9 optimales Stabilitätsverhalten (13).

Die hydrolytische Zersetzung ist spezifisch und allgemein Säure-Base-katalysiert. Für einige viskositätserhöhende Hilfsstoffe wurde eine geringfügige Verbesserung der Stabilität nachgewiesen (14).

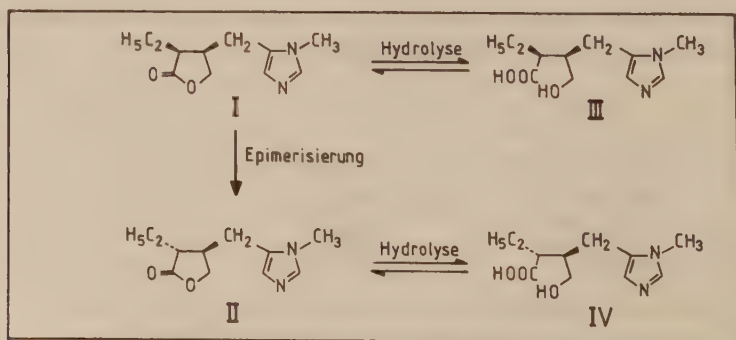


Abb. 3 Hydrolyse und Epimerisierung von Pilocarpin

Angaben zur Haltbarkeit

Im pH-Bereich bis 3,9 sind aufgrund der Gleichgewichtseinstellung auf Seiten des Pilocarpins maximal 5% Pilocarpsäure und 1% Isopilocarpin zu erwarten. Optimale Stabilität zeigen ungepufferte Lösungen mit einem pH-Wert von 5,1, der nach Sterilisation und Lagerung auf 3,9 absinkt (13).

4. Physostigmin

Das natürlich vorkommende Alkaloid Physostigmin wird insbesondere zur Glaukombehandlung eingesetzt. Physostigmin (I) hydrolysiert leicht im alkalischen Milieu, wobei Eserolin (II), Kohlendioxid und Methylamin gebildet werden. Eserolin wird durch den Luftsauerstoff schnell zum rotgefärbten chinoiden Rubreserin (III) oxidiert (15).

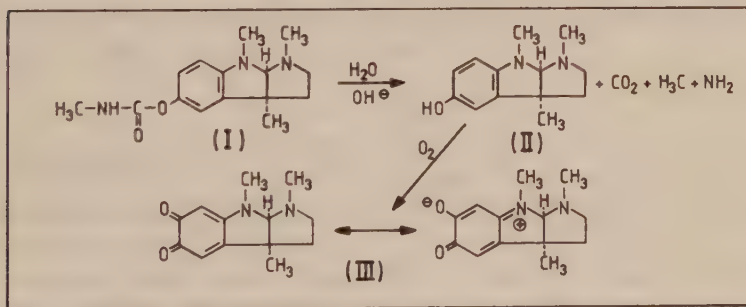


Abb. 4 Hydrolyse und oxidativer Abbau von Physostigmin

Angaben zur Haltbarkeit

Lösungen mit pH 5 verlieren 10% ihres Gehaltes in 5 Jahren bei 25°C, mit pH 6,8 in 4 Wochen (3). Andere Autoren geben für nicht stabilisierte Physostigminsalicylat-Augentropfen eine Haltbarkeit von maximal 3 Monaten an (16). Weitere Schutzmaßnahmen sind neben der pH-Einstellung eine Schutzlagerung, Zusatz von Redoxstabilisatoren und Fernhalten von Schwermetallspuren.

5. Adrenalin

Adrenalin wird als direktes Sympathomimetikum in der Augenheilkunde eingesetzt.

Bei Augentropfen können infolge Oxidation oder Razemisierung häufig Wirkungsverluste auftreten. Die Razemisierung der therapeutisch eingesetzten L-Form des Adrenalins verläuft säurekatalysiert und ist insbesondere bis zu einem pH von 2,5 zu beobachten. Im gesamten, hauptsächlich für ophthalmische Lösungen in Frage kommenden pH-Bereich von 3,0 bis 6,0 ist kein signifikanter Wirkungsverlust durch Razemisierung zu erwarten (17,18). In neueren HPLC-Untersuchungen wurden in Adrenalin-Lokalanästhetika-Injektionslösungen maximal 5% D-Adrenalin gefunden (19).

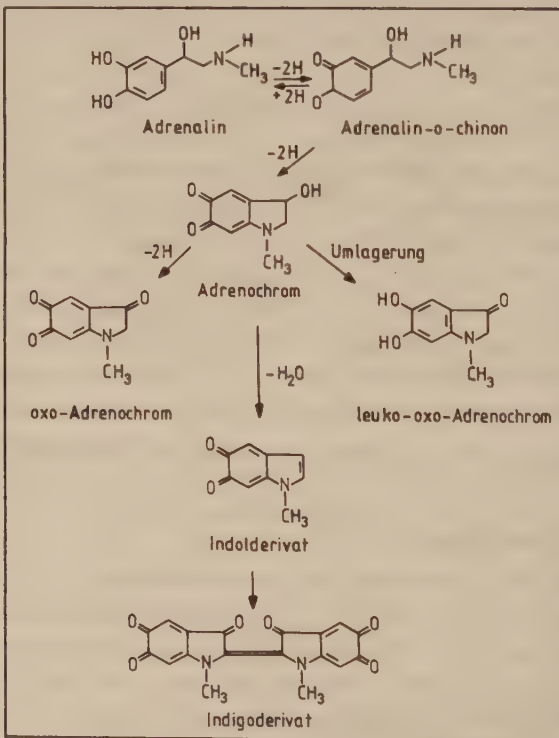


Abb. 5 Zersetzungsprodukte von Adrenalin infolge oxidativen Abbaus

Die oxidative Zersetzung wird durch Einflußfaktoren wie Sauerstoff, Temperatur, pH-Wert, Licht, oxidierend wirkende Bestandteile oder Verunreinigungen beschleunigt. Unter dem Einfluß von Luftsauerstoff und Licht wird Adrenalin über das Adrenalin-o-chinon zum rotgefärbten Adrenochrom oxidiert (Abb.5). Über Umlagerungen zu Leuko-oxo-Adrenochrom und nachfolgende Bildung weiterer Zersetzungsprodukte werden unter Autopolymerisation braunschwarz-gefärbte melaninartige Stoffe gebildet (20).

Da die pharmakologische Wirksamkeit des Adrenalins den Erhalt der phenolischen Hydroxylgruppen voraussetzt, wird durch die Oxidation dessen Wirkung weitgehend aufgehoben.

Angaben zur Haltbarkeit

Das Stabilitätsoptimum wird mit pH 3,0 bis 3,8 angegeben (1). Nicht stabilisierte Epinephrin-Augentropfen 2. AB-DDR zeigen bei Aufbewahrung in Braunglasbehältnissen bei Raumtemperatur bereits nach 1,5 Monaten 10 % Zersetzung; in Plastbehältnissen sind sie 1 Monat länger haltbar (21).

6. Chloramphenicol

Chloramphenicol (I) wird als Breitspektrumantibiotikum bei Infektionen des Auges eingesetzt.

Die Substanz wird unter Lichtausschluß hydrolytisch zersetzt (Abb.6). Dabei spielt die Spaltung der Amidgruppe, deren Geschwindigkeit zwischen pH 2 und 7 als pH-unabhängig angegeben wird, die größte Rolle (22). Neben dem dadurch entstehenden Zersetzungsprodukt 2-Amino-1-(4'-nitrophenyl)-propan-1,3-diol (II) wird bei pH-Werten größer 6 ein hydrolytischer Abbau durch Abspaltung des kovalent gebundenen Chlors zum Propandiol (III) beobachtet (23,24).

Die Zersetzung unterliegt einer allgemeinen Säure-Base-Katalyse und wird von der Ionenstärke der Lösung nicht beeinflusst. Phosphat- und Citratpuffer üben einen ausgeprägten katalytischen Effekt auf den Abbau des Antibiotikums aus (25). Die

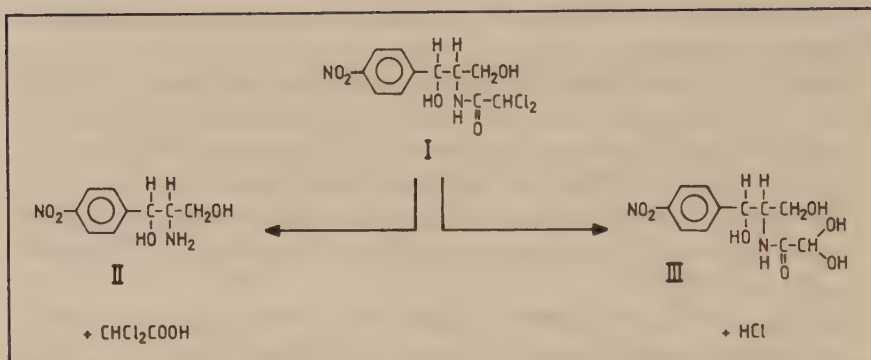


Abb. 6 Hydrolyse von Chloramphenicol

größte Stabilität wird in Borax-Puffer pH 7,8 angegeben (26). Die hohe Lichtempfindlichkeit der Substanz ist mehrfach untersucht worden (27,28). Die Zersetzung verläuft über Nitrobenzaldehyd zu weiteren Oxidationsprodukten.

Angaben zur Haltbarkeit

Die 0,5%-igen Chloramphenicol-Augentropfen BPC sollen bei 20°C 4 bis 5 Monate haltbar sein, bei Kühlschranklagerung wird nach 10 Monaten ein Verlust von 5% beobachtet (26). Für Chloramphenicol-Augentropfen 0,25% FNA wird bei 21°C eine Haltbarkeit von 8 Monaten, bei 4°C von mindestens 26 Monaten angegeben (29).

7. Corticosteroid-Ester

Betamethason, Dexamethason und Prednisolon werden in der Augenheilkunde aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung insbesondere in Form ihrer wasserlöslichen Phosphatester-Natriumsalze eingesetzt.

Sie unterliegen einer durch Wasserstoffionen katalysierten Hydrolyse der Esterbindung (30,31). Diese Hydrolyse ist für die Stabilität der gelösten Ester von größerer Bedeutung als die Zersetzungsreaktionen am 17-Dihydroxyaceton-Rest, weshalb

die Einstellung auf einen neutralen bis schwach alkalischen pH-Wert vorzuziehen ist. Ein pH-Wert von etwa 7 bis 8 erscheint dabei optimal (30).

Angaben zur Haltbarkeit

In der Literatur waren bisher keine Angaben über die Haltbarkeit von Corticosteroid-Ester-Augentropfen auffindbar.

8. Lokaltherapeutika vom Imidazolintyp

Die Imidazolin-Derivate Antazolin, Naphazolin, Oxymetazolin, Tetryzolin, Tramazolin und Xylometazolin bewirken durch ihre α -sympathomimetischen Effekte eine Anschwellung der Bindehaut infolge einer Verengung der Gefäße. Sie werden lokal angewendet.

Weitere Imidazolin-Derivate sind das zur Glaukombehandlung eingesetzte Clonidin sowie der α -sympatholytisch wirkende Vasodilator Tolazolin.

Die Verbindungen gelten in wäßriger Lösung als stabil und werden nur langsam bei alkalischen pH-Werten hydrolysiert. Wie am Beispiel des Naphazolins (I) verdeutlicht werden kann (Abb.7), entstehen zuerst durch Spaltung der CN-Bindung des Imidazol-Ringes substituierte Ethylendiamine (II), die unter energischen Bedingungen weiterreagieren können (7).

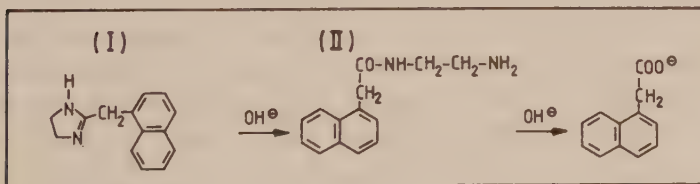


Abb. 7 Hydrolytische Abbaureaktionen von Naphazolin

Angaben zur Haltbarkeit

Für Antazolinlösungen wird eine 10%-ige Zersetzung bei 20°C und pH 5,9 nach 8 bis 9 Jahren angegeben (32).

Xylometazolinlösungen mit pH 6,3 sind selbst bei 45°C-Einlagerung 4 Jahre stabil (33); auch für Tramazolinlösungen wird nach 48 Monaten Lagerung keine Gehaltseinbuße nachgewiesen (34).

Lediglich für Tolazolinlösungen wird ein Abbau auf 55,6% nach 1-jähriger Lagerung bei 25°C beschrieben (35).

III. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Wie die angeführten Zitate zeigen, sind bereits zahlreiche Untersuchungen grundsätzlicher Art über den Zersetzungsverlauf von Augenarzneistoffen in wäßriger Lösung durchgeführt worden, über viele spezielle Probleme liegen jedoch keine Befunde vor. Zudem erfordert die rasche Entwicklung der instrumentellen stabilitätsspezifischen Arzneimittelanalytik, insbesondere der HPLC, in verschiedenen Fällen eine Überprüfung oder Vervollständigung bereits bestehender Befunde.

In diesem Zusammenhang sollten experimentelle Stabilitätsdaten zur 6-wöchigen Aufbrauchsfrist des Arzneibuchs gesammelt und Schlußfolgerungen über die Notwendigkeit und Dauer von Aufbrauchsfristen ableitbar gemacht werden.

Um die bestehenden Unsicherheiten auf dem Gebiet der Haltbarkeit von rezeptur- bzw. defekturmäßig hergestellten Augentropfen zu vermindern, sollte die Lagerstabilität von zahlreichen, vorwiegend instabilen Präparaten überprüft werden. Ziel der Untersuchungen war dabei die Erstellung von Haltbarkeitsdaten, um verbindliche Angaben zur Stabilität solcher Zubereitungen machen zu können. In diesem Zusammenhang war es ferner erforderlich, den Einfluß von Schutzlagerungen auf die Haltbarkeit von instabilen Augentropfen zu überprüfen.

Um Aufschluß über die pharmazeutische Qualität der im Handel befindlichen Augentropfen zu erhalten sowie Aussagen zur Sicherheit offener Verfalldaten treffen zu können, sollten ausführliche Untersuchungen zur chemischen Stabilität dieser Zubereitungen in Bezug zu den Verfallsangaben durchgeführt werden.

Verschiedene Untersuchungen waren dazu bestimmt, Packmitteleinflüsse auf die Arzneimittelsicherheit von wäßrigen Ophthalmika abzuklären. Dazu sollte das Ausmaß der Beeinträchtigung der pharmazeutischen Qualität von Augentropfenpräparaten infolge Sorptionsvorgängen bzw. Behältnisleckagen überprüft werden.

Ein weiterer Teil der Arbeit galt in diesem Zusammenhang der Photostabilität von Augentropfen sowie der Lichtschutzwirkung verschiedener Augentropfenbehältnisse.

Die analytischen Voraussetzungen dazu mußten erst in Form von stabilitätsspezifischen HPLC-Methoden geschaffen werden, da in diesem analytischen Bereich bisher nur Einzelergebnisse vorliegen. Ziel dieser Analysenentwicklung war es dabei, mit einer möglichst geringen Zahl von leicht durchführbaren Trennsystemen die Bestimmung der überwiegenden Anzahl der Augenarzneistoffe zusammengefaßt in Gruppen zu ermöglichen.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Entwicklung von hochdruckflüssigkeitschromatographischen Analysenmethoden zur stabilitätsspezifischen Analytik von Wirkstoffen in wäßrigen Augenarzneimitteln

Bei der stabilitätsspezifischen Analytik von Augentropfen nimmt die Hochdruckflüssigkeitschromatographie als Methode der Wahl immer mehr an Bedeutung zu. Eine ähnliche Entwicklung läßt die steigende Anzahl einschlägiger Publikationen erkennen. Die Vorteile dieser Methode liegen vor allem in der Gewährleistung der Stabilitätsspezifität, einer hohen Empfindlichkeit sowie der Möglichkeit zur Automatisierung.

Innerhalb der Hochdruckflüssigkeitschromatographie haben sich in den vergangenen Jahren insbesondere Reversed-Phase-Verfahren zu einer weit verbreiteten Analysenmethode entwickelt. Am häufigsten werden dabei C-18-Phasen als Trennsäulen eingesetzt, welche unter Verwendung von wäßrigen Eluenten die Trennung zahlreicher Substanzklassen ermöglichen.

In den bisher vorliegenden Publikationen zur HPLC-Bestimmung von Wirkstoffen, die auch in Augenarzneimitteln zur Anwendung kommen, wird ein sehr umfangreiches Spektrum an speziellen Trennsäulen verschiedener Hersteller und Eluenten beschrieben. Nachteilig erweist sich die teilweise schlechte Übertragbarkeit dieser Methoden auf andere HPLC-Systeme. Es ergeben sich dadurch Probleme mit der einfachen Durchführbarkeit und sicheren Reproduzierbarkeit.

Verschiedene Methoden entsprechen wegen zu langer Retentionszeiten zudem nicht mehr den heutigen Anforderungen. Außerdem sind solche Bestimmungen von Wirkstoffen nur selten für die Darreichungsform der Augentropfen beschrieben, die Frage der Übertragbarkeit der Methode stellt sich deshalb jeweils neu. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, einfache, einheitliche Methoden zur problemlosen Bestimmung der meisten in Augentropfen verwendeten Wirkstoffe in Form ihrer Zubereitungen zu entwickeln. Dazu sollten wenige universell einsetzbare Trennsysteme gefunden werden, mit denen ganze Wirkstoffgruppen bestimmt werden können.

Derartige Verfahren sollten zugleich zur Untersuchung der physikalischen und chemischen Stabilität von Inhaltsstoffen in Augentropfen herangezogen werden.

Im einzelnen waren folgende Anforderungen bei den zu entwickelnden Analysemethoden zu erfüllen:

- Stabilitätsspezifität
- sichere Reproduzierbarkeit
- Möglichkeit der Simultanbestimmung von mehreren Wirkstoffen in Kombinationsaugentropfen
- rasche Durchführbarkeit durch weitgehende Automatisierung
- kurze Analysenzeiten bei gleichzeitig hoher Trennschärfe durch Verwendung neuartiger 10 cm-Trennsäulen
- zeitsparende Probenvorbereitung direkt im Analysenglas

1. Bestimmung vorwiegend basischer Substanzen

Die Bestimmung basischer Stoffe auf Reversed-Phase-Materialien ist oftmals mit Schwierigkeiten verbunden. Bei der Herstellung von derartigen stationären Phasen aus Kieselgel durch Umsetzung mit Chlorsilanen gelingt aufgrund sterischer Hinderung niemals eine vollständige Silanisierung aller SiOH-Gruppen (36,37). Bedingt durch die zurückbleibenden freien Silanolgruppen kommt es zu Wechselwirkungen der Analysesubstanzen sowohl mit den hydrophoben Alkylfunktionen als auch mit den polaren Silanolgruppen der Phase (38). Diese Adsorptionsmechanismen verursachen die hohe Peakasymmetrie ("Tailing"), insbesondere bei der Elution basischer Substanzen.

Wie eigene Untersuchungen zur Bestimmung von Betablockern mittels Reversed-Phase-Chromatographie ergeben haben, kann es dabei im Extremfall bei Verwendung von Säulenmaterialien mit einem hohen Anteil an freien Silanolgruppen (z.B. LiChrosorb^R RP 18) zu einer während des Analysenlaufs irreversiblen Adsorption an das Säulenmaterial kommen. Eine Bestimmung solcher Stoffe mit diesem Säulenmaterial wird dadurch unmöglich. Durch Verwendung von nachsilanisierten RP-18-Materialien ("Endcap-

ping") gelingt eine entscheidende Verbesserung der Peaksymmetrie (39).

Wie unsere Ergebnisse zeigen, eignen sich zur Bestimmung basischer Substanzen insbesondere Nucleosil^R-Materialien. Mit diesem RP-Material wird eine befriedigende Peaksymmetrie erreicht. Durch Zugabe von organischen Aminen wie Triethylamin und anorganischen Salzen kann eine weitere Verbesserung der Peaksymmetrie, insbesondere bei als sehr problematisch zu bestimmenden Basen wie Diphenhydramin erzielt werden (39). Die dadurch mögliche gute Peaksymmetrie kann auf die nahezu vollständige Blockierung der freien Silanolgruppen zurückgeführt werden.

1.1 Wirkstoffe, die sich mit Methanol-haltigen Laufmitteln bestimmen lassen (Trennsystem 1)

Soweit das Trennproblem es zuläßt, wird meistens Methanol aufgrund seiner preislichen Vorteile zur Einstellung der Elutionsstärke der mobilen Phase eingesetzt.

Zur Erhöhung der Selektivität der Trennung konnte im Einzelfall ein positiver Effekt des Ionenpaarreagenzes Heptansulfonsäure ausgenutzt werden.

Durch pH-Einstellung auf 3,0 mit Phosphatpuffer liegen Säuren überwiegend in ihrer undissoziierten Form vor, und Basen können Ionenpaare mit Heptansulfonsäure bilden. Eine gleichzeitige Bestimmung beider Stoffgruppen ist somit möglich, wie im Falle der Base Atropin und dem sauren Zersetzungsprodukt Tropasäure verdeutlicht werden kann (Abb.10).

Die Elutionskraft der mobilen Phase wird durch Zumischen von Methanol/Wassermischungen aus Pumpe A jeweils für das spezielle Trennproblem optimiert.

In Tab.1 sind die chromatographischen Parameter der untersuchten Wirkstoffe in Augentropfenpräparaten aufgeführt.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, können mit diesem Trennsystem viele therapeutische Wirkstoffgruppen wie Betablocker, Mydriatika und Imidazoline mit Analysenzeiten von in der Regel weniger als 6 Minuten erfaßt werden. Die Stabilitätsspezifität

Name des Wirkstoffs	Verhältnis Pumpe A : Pumpe B	Fluß ml/min	Wellenlänge (nm)	k'	s. rel (%)
Befunolol	(A1) 35 : 65	1,0	280	3,1	0,8
Betaxalol	(A1) 50 : 50	1,0	280	3,0	0,8
Carteolol	0 : 100	1,0	280	5,6	0,9
Levobunolol	(A1) 35 : 65	1,0	280	3,3	0,9
Metipranolol	(A1) 50 : 50	1,0	280	2,5	0,8
Pindolol	0 : 100	1,5	280	5,3	0,9
Timolol	(A1) 35 : 65	1,0	280	3,4	0,8
Atropin	(A2) 15 : 85	1,0	254	3,4	0,8
Cyclopentolat	(A1) 32 : 68	1,0	254	3,5	1,0
Homatropin	(A2) 5 : 95	1,0	254	5,2	0,9
Neostigmin	(A2) 15 : 85	1,0	254	2,7	0,9
Paraoxon	(A1) 35 : 65	1,0	270	5,1	0,9
Scopolamin	(A2) 15 : 85	1,0	254	3,5	0,8
Antazolin	(A1) 45 : 55	1,0	260	3,7	0,7
Clonidin	(A1) 45 : 55	1,0	225	3,3	0,8
Naphazolin	(A1) 50 : 50	1,0	260	2,2	0,9
Oxymetazolin	(A1) 50 : 50	1,0	235	4,3	1,0
Tetryzolin	(A1) 50 : 50	1,0	225	2,0	1,0
Tolazolin	(A1) 45 : 55	1,0	225	2,2	0,9
Tramazolin	(A1) 50 : 50	1,0	225	5,1	1,0
Xylometazolin	(A1) 50 : 50	1,0	235	4,3	0,9
Berberin	(A1) 30 : 70	1,0	260	5,3	1,0
Bromhexin	(A1) 45 : 55	1,0	280	3,7	0,9
Diphenhydramin	(A1) 45 : 55	1,0	254	3,3	0,9
Physostigmin	(A2) 30 : 70	1,0	298	5,0	1,0
Thiamin	(A2) 75 : 25	1,0	270	5,2	1,1

Tab. 1 Chromatographische Parameter der mit dem HPLC-Trennsystem 1 bestimmbaren Wirkstoffe

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-4 RP 18/5 µm

Mobile Phase : Pumpe A: A1: Methanol + 20% Wasser
A2: Wasser + 20% Methanol
Pumpe B: Phosphatpuffer pH 3,5 60%
+ Methanol 40%
Heptansulfonsäure + Triethylamin

kann durch Anwendung spezieller Detektionstechniken wie Diodenarray-Detektion oder Multiwellenlängen-Detektion als gesichert gelten.

Weitere in Ophthalmika verwendete Hilfsstoffe wie Na-EDTA, Konservierungsmittel sowie Viskositätserhöher stören dabei nicht die Bestimmung.

Bestimmung von Betablockern

Zur HPLC-Bestimmung von Betablockern in Augentropfen sind bisher lediglich für Timolol (40) und Metipranolol (41) entsprechende Verfahren beschrieben worden.

Mit der von uns entwickelten Methode werden die in Ophthalmika verwendeten Betablocker Carteolol, Pindolol, Timolol, Befunolol, Betaxolol, Metipranolol und Levobunolol (Abb.8,9) entsprechend ihrer Lipophilie eluiert. Um günstige k' -Werte unter 5 zu erreichen, mußte die Elutionsstärke der mobilen Phase teilweise verändert werden.

Die in den Chromatogrammen der handelsüblichen Augentropfen aufgefundenen Zersetzungsprodukte sind häufig polarer als die Wirkstoffe und werden deshalb nahe der Laufmittelfront eluiert. Das Beispiel der Timolol-Augentropfen (Abb. 9A) zeigt, daß auch die nach Lichtbelastung auftretenden Zersetzungsprodukte abgetrennt werden. Aus den Abbildungen geht gleichzeitig die hohe Peaksymmetrie der den Betablockern entsprechenden Substanzpeaks hervor.

Bestimmung von Substanzen mit Wirkung auf den Parasympathikus

Der Abb.10 können die Chromatogramme von Homatropin-, Atropin, Scopolamin-, Paraoxon-, Neostigmin- und Cyclopentolat-Augentropfen entnommen werden. Insbesondere für Atropinlösungen sind verschiedene HPLC-Verfahren bekannt geworden (42,43). Nachteilig sind die im Vergleich zu unserer Methode höheren Retentionszeiten sowie teilweise auftretende Peakasymmetrien.

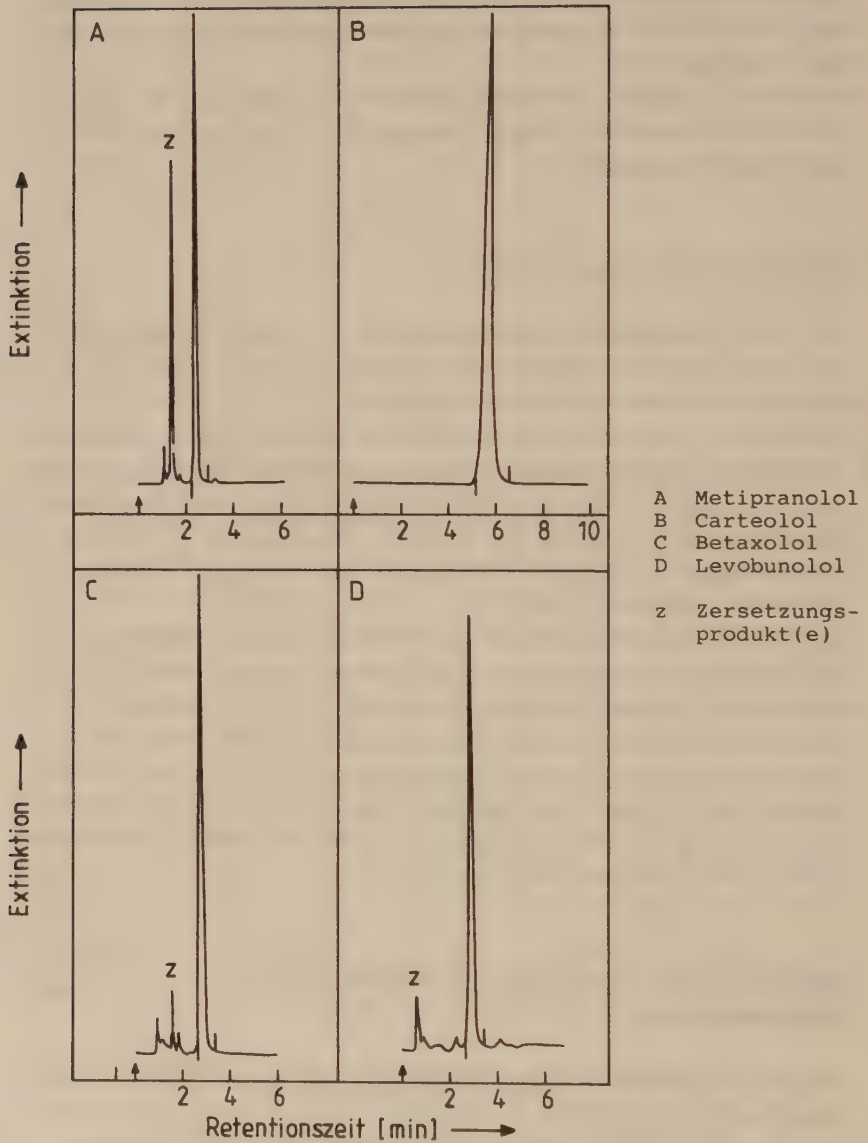


Abb. 8 HPLC-Bestimmung von Betablockern in Augentropfen (Trennsystem 1, chromatographische Parameter s. Tab. 1)

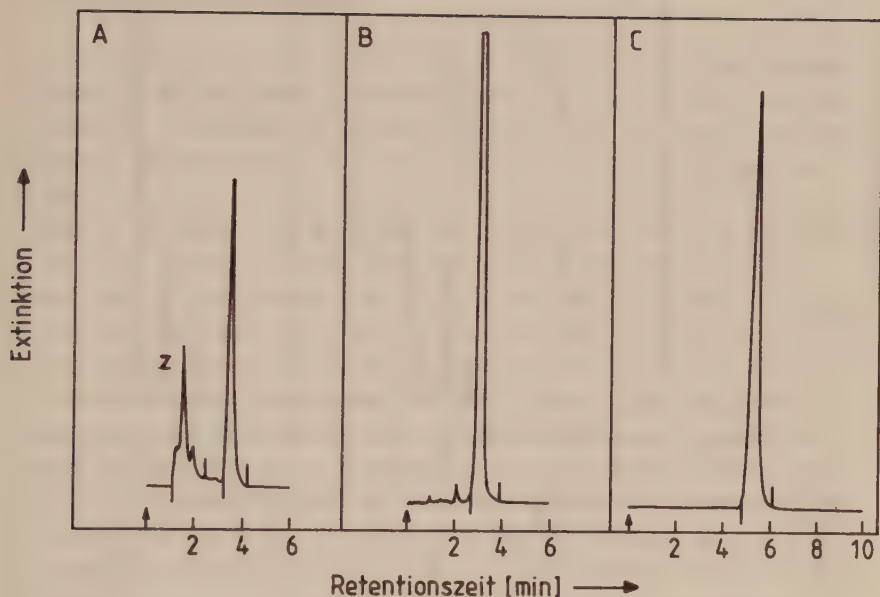


Abb. 9 HPLC-Bestimmung von Betablockern in Augentropfen
(Trennsystem 1, chromatographische Parameter s. Tab. 1)

- A Timolol
B Befunolol
C Pindolol
- z Zersetzungsprodukt

Im Falle der Scopolamin- und Atropin-Augentropfen konnte die Abtrennung des Hydrolyseproduktes Tropasäure mit hoher Effizienz binnen 4 Minuten erreicht werden.

Bei Homatropin und Paraoxon-Augentropfen werden nahe der Lösungsmittelfront eluierende Zersetzungsprodukte beobachtet. Zur Abtrennung des unmittelbar vor dem Substanzpeak des Cyclopentolats eluierenden Zersetzungsproduktes ist eine Erhöhung des Wasseranteils notwendig.

Die Ergebnisse zeigen, daß auch diese basischen Substanzen als symmetrische Peaks in einem Zeitraum von größtenteils 5 Minuten eluiert werden.

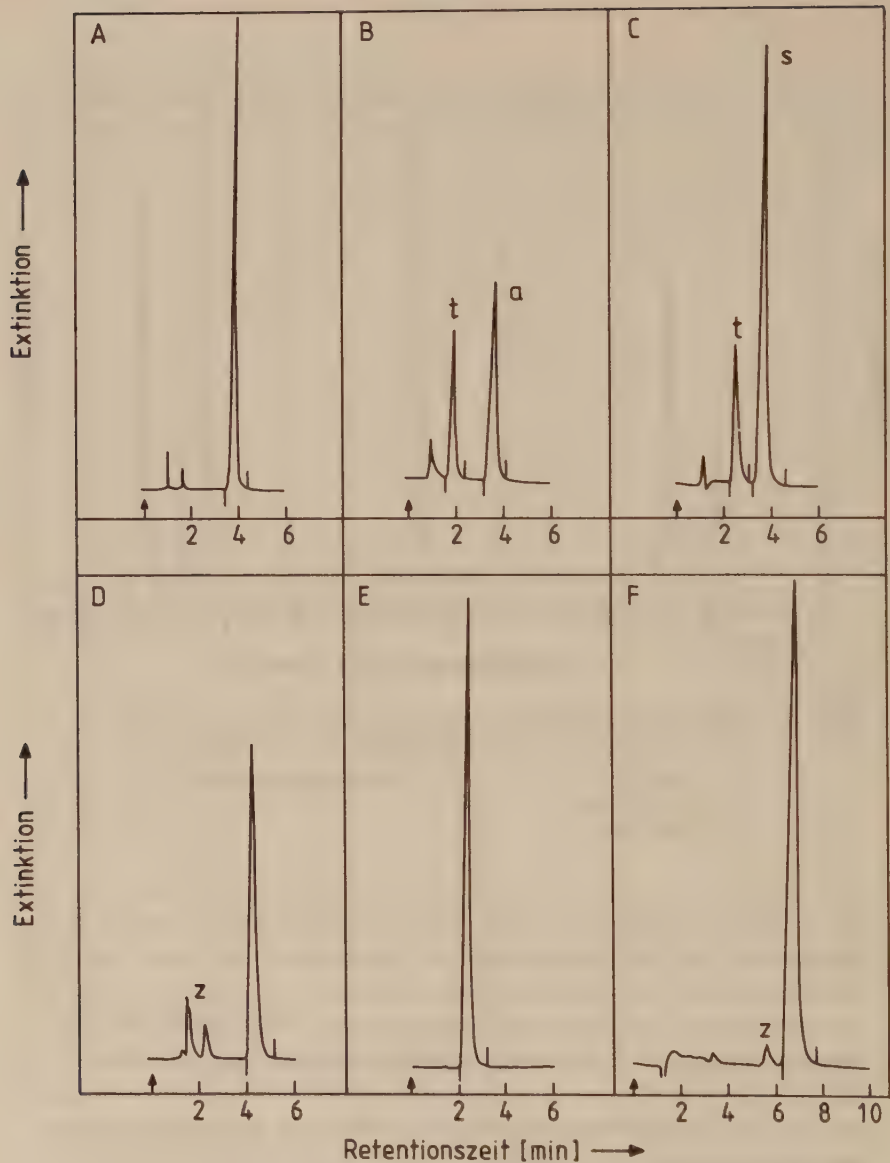


Abb. 10 HPLC-Bestimmung von Substanzen mit Wirkung auf den Parasympathikus (Trennsystem 1, chromatographische Parameter s. Tab. 1)

A Homatropin
 B Atropin
 C Scopolamin
 t Tropasäure
 a Atropin
 s Scopolamin

D Paraoxon
 E Neostigmin
 F Cyclopentolat
 z Zersetzungsprodukte

Imidazolin-Augentropfen

Die Abbildungen 11 und 12 verdeutlichen, daß die Analysenmethode auch für diese Substanzklasse mit den Imidazolin-Tolazolin, Clonidin, Tetryzolin, Naphazolin, Antazolin, Oxymetazolin, Xylometazolin und Tramazolin vorteilhaft anzuwenden ist.

Selbst im Falle von Kombinationspräparaten (Abb.12B,C,D) ist eine Simultanbestimmung innerhalb von 7 Minuten möglich. Bei den in der Augenheilkunde als Vasokonstriktoren eingesetzten Verbindungen ist theoretisch eine Spaltung an der C=N-Doppelbindung des Imidazol-Ringes denkbar. Im Falle der Antazolin-Augentropfen konnte ein deutlicher Anteil an Zersetzungsprodukt im HPLC-Chromatogramm nachgewiesen werden. Bei den meisten anderen Verbindungen dieser Gruppe wurden auch nach thermischer Belastung keine mit Diodenarray-Detektionstechnik erkennbaren Zersetzungsprodukte aufgefunden. Zersetzungsprodukte nach einer Lichtbelastung treten bei den Oxymetazolin-Augentropfen (Abb.12A) nahe der Laufmittelfront auf.

Für Tetryzolin, Naphazolin und Antazolin werden HPLC-Analyseverfahren beschrieben (44-46), bei denen sich teilweise Tailingleitungsprobleme sowie höhere Retentionszeiten von 10 Minuten als nachteilig erweisen.

Gerade für eine schnelle, stabilitätsspezifische und simultane Gehaltsbestimmung mit hoher Trennschärfe ist unsere Methode vorteilhaft anzuwenden.

Bestimmung weiterer Wirkstoffe

Die Anwendbarkeit der Analysenmethode konnte auch im Falle weiterer basischer Substanzen unterschiedlicher chemischer Strukturen bestätigt werden. Es handelt sich hierbei um Bromhexin, Diphenhydramin, Physostigminsalicylat und Thiamin (Abb.13).

Für Physostigminsalicylat-Augentropfen konnte bei Anwendung

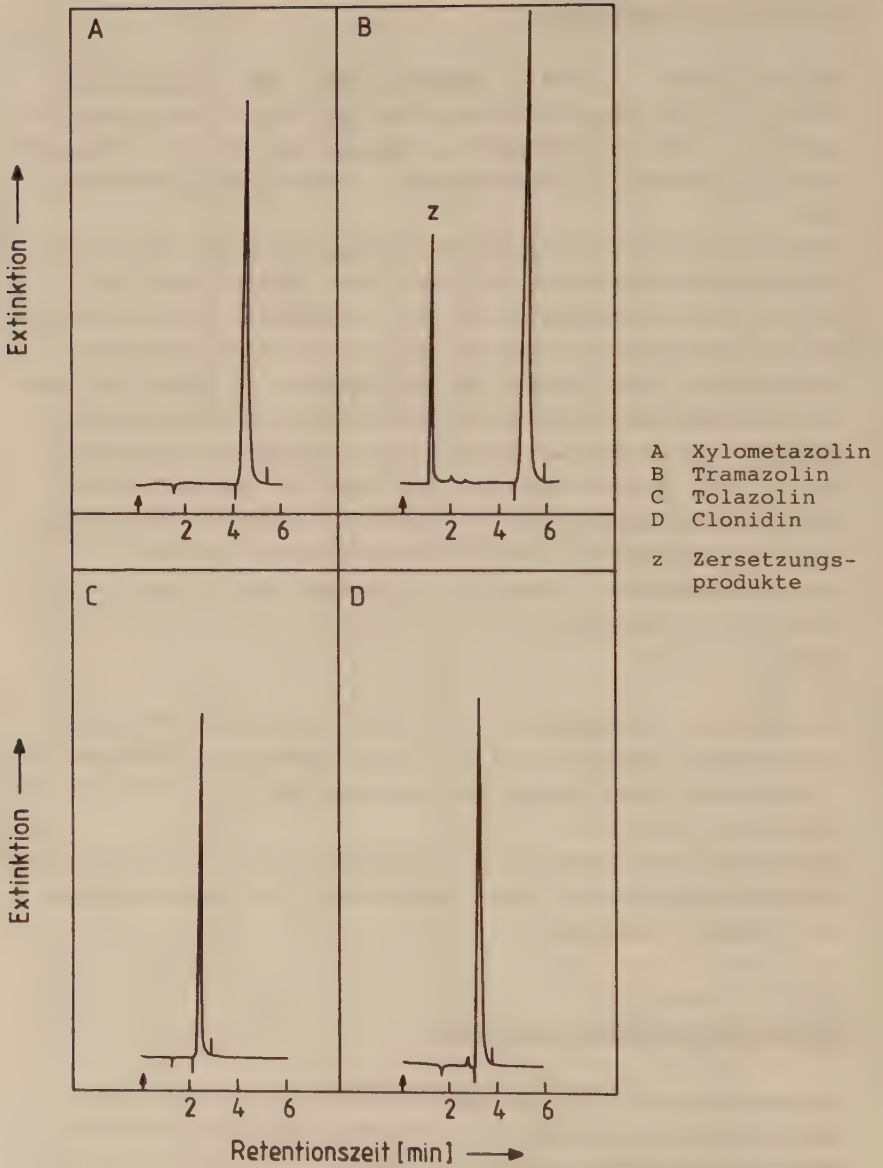


Abb. 11 HPLC-Bestimmung von Imidazolinen
in Augentropfen (Trennsystem 1,
chromatographische Parameter
s. Tab. 1)

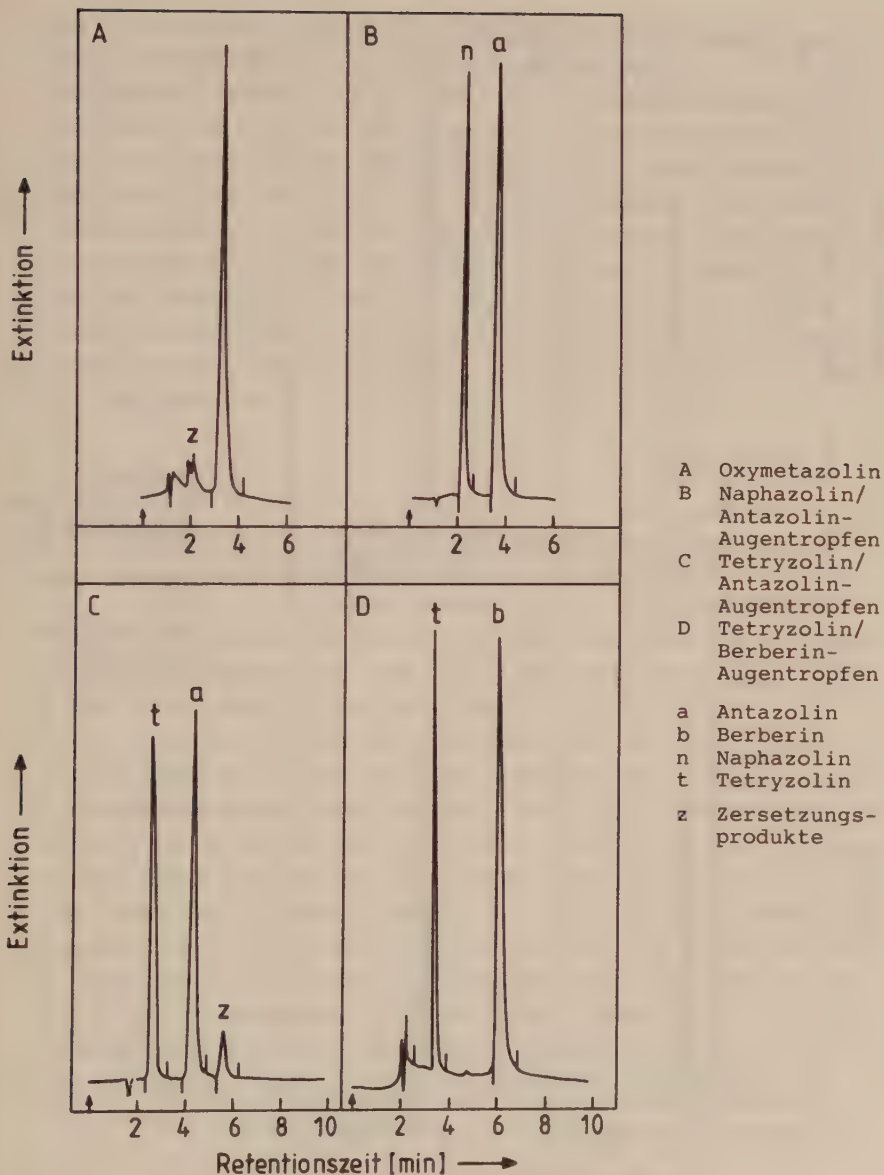


Abb. 12 HPLC-Bestimmung von Imidazolinen in Augentropfen (Trennsystem 1, chromatographische Parameter s. Tab. 1)

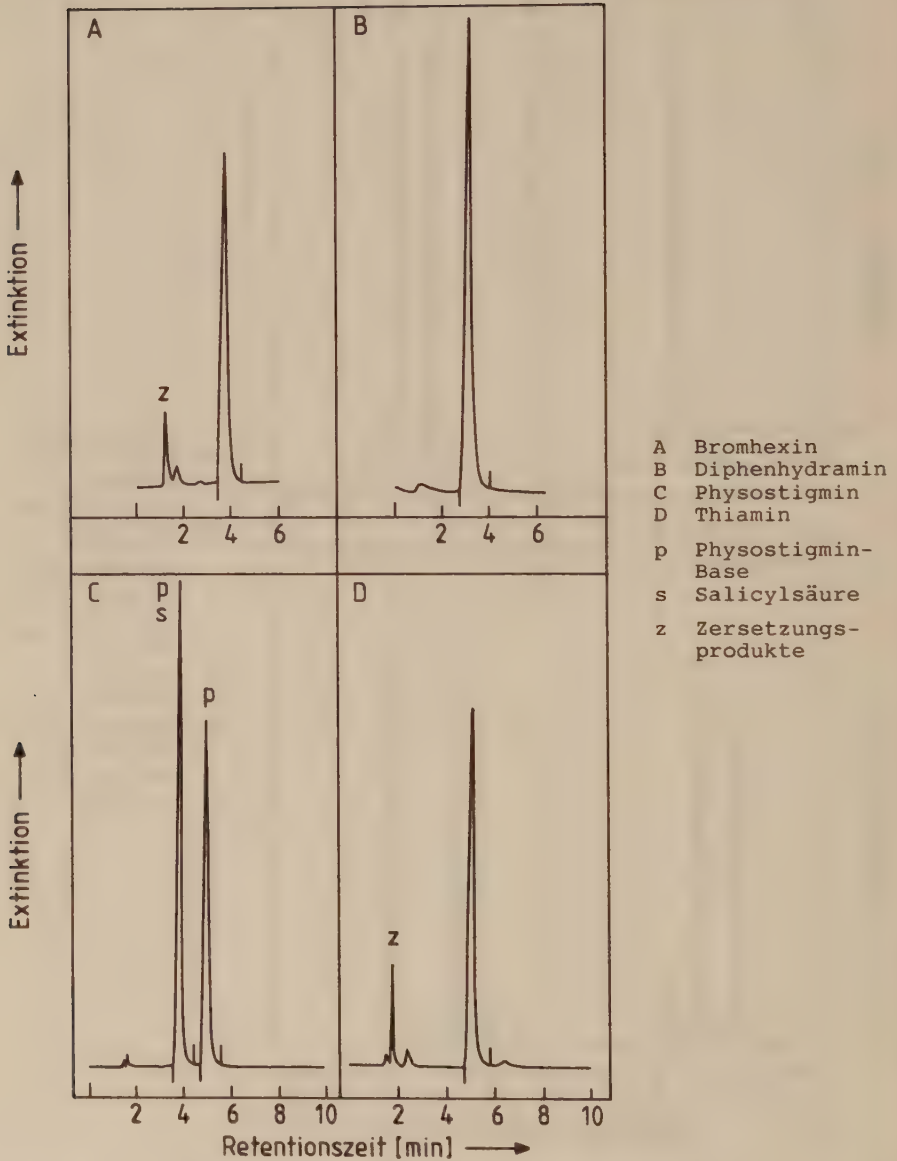


Abb. 13 HPLC-Bestimmung von Bromhexin-, Diphenhydramin-, Physostigmin- und Thiamin-Augentropfen (Trennsystem 1, chromatographische Parameter s. Tab. 1)

einer Literaturmethode (47) keine Auftrennung des als Ionenpaar vorliegenden Wirkstoffes erzielt werden.

Wie eigene Versuche zur Lichtbelastung solcher Lösungen zeigen, ist eine Auftrennung wegen der unterschiedlichen Lichtempfindlichkeit beider Einzelverbindungen jedoch notwendig. Mit einer relativen Retention von $\alpha=1,46$ konnte ein den Zielsetzungen einer schnellen Analyse mit 7 Minuten Gesamtanalysenzeit entsprechendes Ergebnis erzielt werden (Abb.13C). Die Abbildung zeigt, daß auch die anderen Arzneistoffe mit Analysenzeiten von weniger als 5 Minuten als symmetrische Peaks eluiert werden; gleichzeitig bleibt die Stabilitätsspezifität gesichert.

1.2 Wirkstoffe, die sich mit Acetonitril-haltigen Laufmitteln bestimmen lassen (Trennsystem 2)

Dieses Analysensystem eignet sich zur Bestimmung weiterer basischer Wirkstoffe, wie den Antibiotika der Chloramphenicol-Reihe sowie einigen Lokalanästhetika.

Auf die Verwendung des Ionenpaarreagenzes Heptansulfonsäure konnte deshalb verzichtet werden, da einerseits keine besonderen Selektivitätseffekte notwendig waren und andererseits eine leichte Verbesserung der Peaksymmetrie beim Austausch von Methanol durch Acetonitril beobachtet wurde. Dieser Austausch war zudem zur Druckverringerung bei Säulen mit Teilchendurchmessern von $3\mu\text{m}$ erforderlich. Die Anhebung des pH-Wertes auf 6,7 bewirkt eine Erhöhung der Retentionszeiten. Dies war im Falle der Chloramphenicol-Augentropfen notwendig, um eine genügend hohe und damit quantitativ auswertbare Retention des durch Amidhydrolyse entstehenden Zersetzungsproduktes des Chloramphenicols zu erzielen.

Name des Wirkstoffs	Verhältnis Pumpe A : Pumpe B	Fluß ml/min	Wellenlänge (nm)	k'	s. rel (%)
Azidamphenicol	20 : 80	1,0	278	2,9	0,9
Chloramphenicol	20 : 80	1,0	278	3,2	0,8
Lidocain	55 : 45	1,0	280	2,4	1,2
Oxybuprocain	55 : 45	1,0	280	3,7	1,0
Proxymetacain	55 : 45	1,0	235	3,0	0,9
Tetracain	55 : 45	1,5	280	3,1	1,2

Tab. 2 Chromatographische Parameter der mit dem HPLC-Trennsystem 2 bestimmbaren Wirkstoffe

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-4 RP 18/5 µm
 Mobile Phase : Pumpe A: Acetonitril + 20% Wasser
 Pumpe B: Phosphatpuffer pH 6,7 80%
 + Acetonitril 20% + Triethylamin

Bestimmung von Antibiotika der Chloramphenicol-Reihe

Die Auftrennung des Zersetzungsproduktes Nitrobenzaldehyd von unzersetztem Chloramphenicol wird als problematisch beschrieben (30).

Da mit den zur Verfügung stehenden Mitteln keine erfolgreiche Anwendung des vorgeschlagenen Trennsystems gelang, sollte eine eigene Trennmethode entwickelt werden.

In Abb.14 sind die Chromatogramme von lichtbelasteten Chloramphenicol- und Azidamphenicol-Augentropfen aufgeführt. Auch bei unseren Untersuchungen erwies sich insbesondere im Falle der Chloramphenicol-Augentropfen die Abtrennung des Photozeretzungsproduktes als schwierig. Nachteilig macht sich teilweise für diese Substanz ein extremes Fronting bemerkbar. Das vorliegende Trennsystem ermöglicht bei gleichzeitig problemloser Abtrennung des Hydrolyseprodukts AMPD eine hinreichende Auftrennung mit $\alpha=1,22$.

Weniger problematisch war das Trennsystem mit $\alpha=1,7$ auf die

Trennung der Photoabbauprodukte der Azidamphenicol-Augentropfen anwendbar.

Nach Optimierung der pH-Werte der mobilen Phase konnte das Trennsystem auch erfolgreich zur stabilitätsspezifischen und simultanen Bestimmung von Corticosteroiden und Chloramphenicol in Augentropfen-Kombinationspräparaten herangezogen werden (Abb.15).

Um eine Koelution des Dexamethasonphosphates mit dem Chloramphenicol auszuschließen, wurde der pH-Wert auf 5,5 eingestellt. Bei einer Gesamtanalysenzeit von 9 Minuten mit einer relativen Retention von $\alpha=1,67$ konnte das Trennproblem hinreichend gelöst werden.

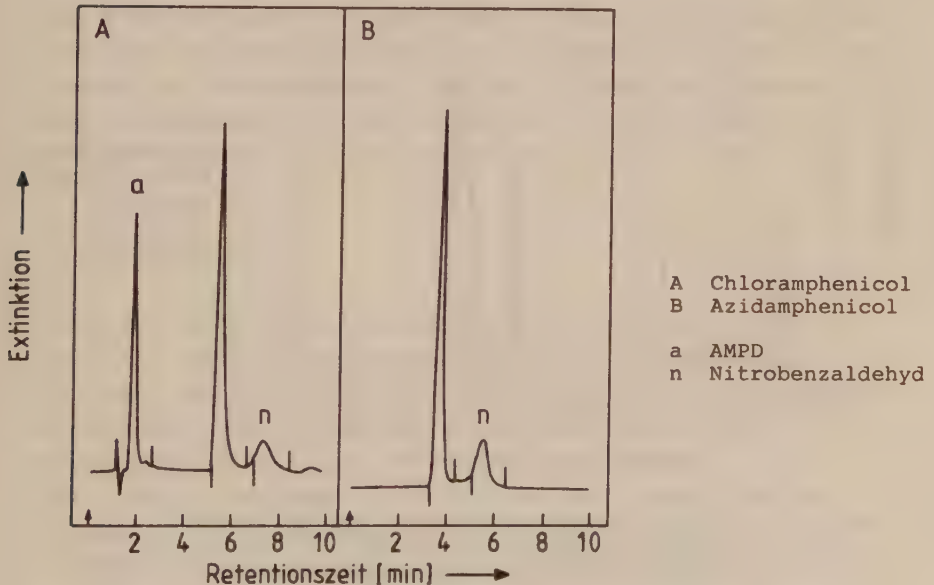


Abb. 14 HPLC-Bestimmung von Antibiotika der Chloramphenicol-Reihe in Augentropfen nach Lichtbelastung im Sonnenlicht (Trennsystem 2, chromatographische Parameter s. Tab. 2)

Im Falle der Prednisolonphosphat-Chloramphenicol-Augentropfen führte die Einstellung auf pH 2,5 zu einer gut optimierten Auftrennung unter Retentionsumkehr mit $\alpha=1,29$.

Es stehen damit, soweit uns bekannt, erstmals leistungsfähige Analysenverfahren zur simultanen HPLC-Bestimmung von Corticosteroid/Chloramphenicol-Kombinationsaugentropfen zur Verfügung. Häufig verwendete Konservierungsmittel und Hilfsstoffe stören dabei nicht.

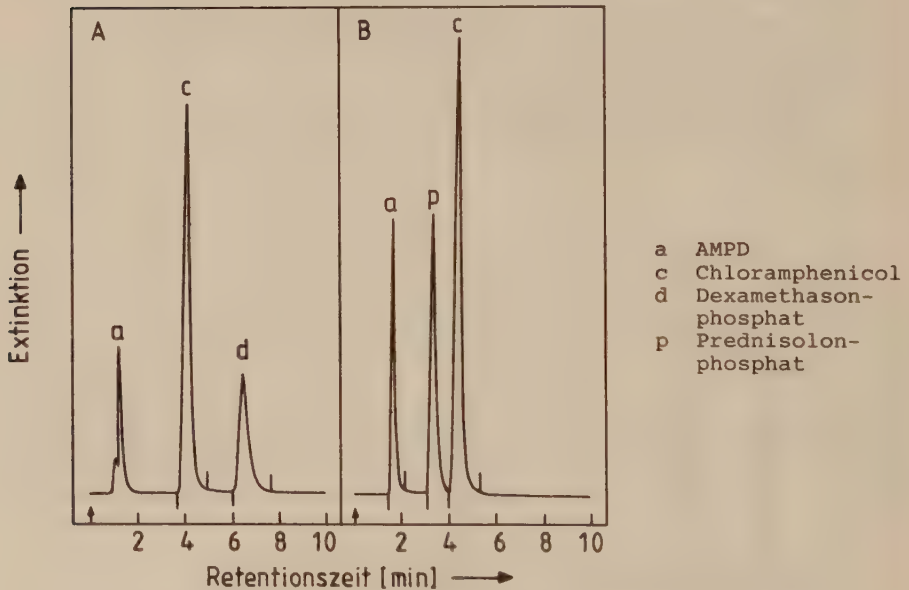


Abb. 15 HPLC-Bestimmung von Corticosteroid-Chloramphenicol-Augentropfen (Trennsystem 2, chromatographische Parameter C.I)

- A Chloramphenicol-Dexamethason-phosphat-Augentropfen
- B Chloramphenicol-Prednisolon-phosphat-Augentropfen

Der Abb.16 ist das mittels Diodenarray-Detektion aufgenommene Chromatogramm von Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen zu entnehmen. Um die Auftrennung der einzelnen Komponenten zu optimieren, mußte der pH-Wert der mobilen Phase auf 4,0 eingestellt werden. Gleichzeitig wurde die 5µm-Säule durch ein Material mit 3µm Teilchengröße ausgetauscht, um die theoretische Bodenzahl zu erhöhen.

Bei dem Substanzpeak 4 handelt es sich um Chloramphenicol, Peak 6 ist mit Chloramphenicol-3-hemisuccinat identisch und Peak 3 entspricht dem Amidhydrolyseprodukt AMPD des Chloramphenicols. Der in einem konstanten Verhältnis zu Peak 6 auftretende Peak 5 konnte aufgrund des mit Peak 6 identischen UV-Spektrums sowie von Literaturangaben (49) mit hoher Wahrscheinlichkeit dem 1-Isomeren des Chloramphenicol-3-succinates zugeordnet werden.

Die Elutionsreihenfolge erwies sich als pH-abhängig. Bei sauren pH-Werten liegen die Chloramphenicol-Succinate überwiegend in ihrer undissoziierten Form vor und werden daher stärker retiniert als Chloramphenicol, bei pH 7,0 kommt es in Abhängigkeit vom Acetonitril/Wasserverhältnis zu einer Umkehrung der Retentionsreihenfolge. Optimal erwies sich ein pH-Wert von 4,0.

Lokalanästhetika

Zur Analytik der hydrolyseempfindlichen Lokalanästhetika sind teilweise stabilitätsspezifische HPLC-Analysenverfahren beschrieben (50,51), wobei es sich überwiegend um Ionenpaarchromatographie handelt. Nachteilig erweisen sich in einigen Fällen Analysenzeiten von bis zu 20 Minuten.

Abb.17 ist zu entnehmen, daß auch das neue Trennsystem zur Bestimmung dieser Stoffgruppe gut geeignet ist. Im Falle der Oxybuprocain- und Proxymetacain-Augentropfen werden bei Analysenzeiten von weniger als 6 Minuten die beobachteten Zersetzungsprodukte abgetrennt.

Bei den Lidocain- und Tetracain-Augentropfen konnten im Rahmen der Untersuchungen keine Zersetzungsprodukte im Chromatogramm aufgefunden werden.

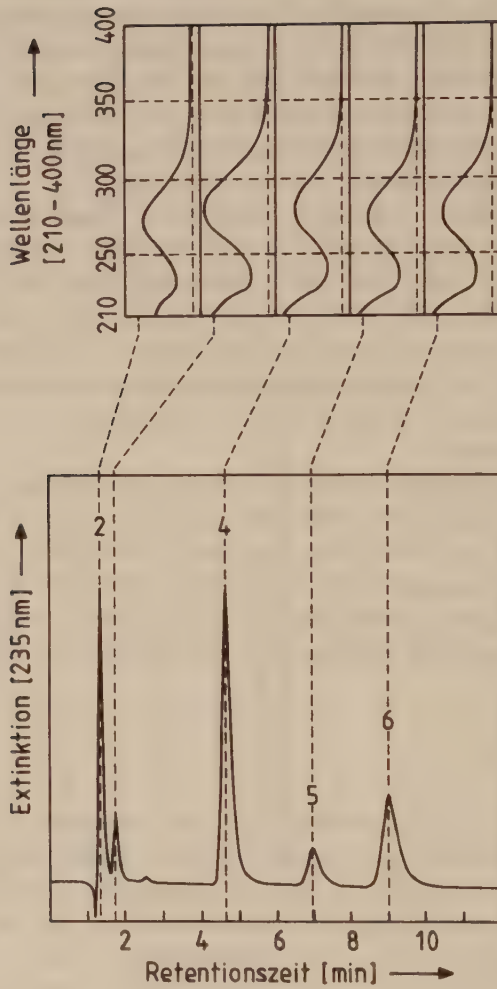


Abb. 16 HPLC-Bestimmung von Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen mit Diodenarray-Detektion (Chromatogramm mit zugehörigen UV-Spektren)

- 2 AMPD
- 4 Chloramphenicol
- 5 Chloramphenicol-1-hemisuccinat
- 6 Chloramphenicol-3-hemisuccinat

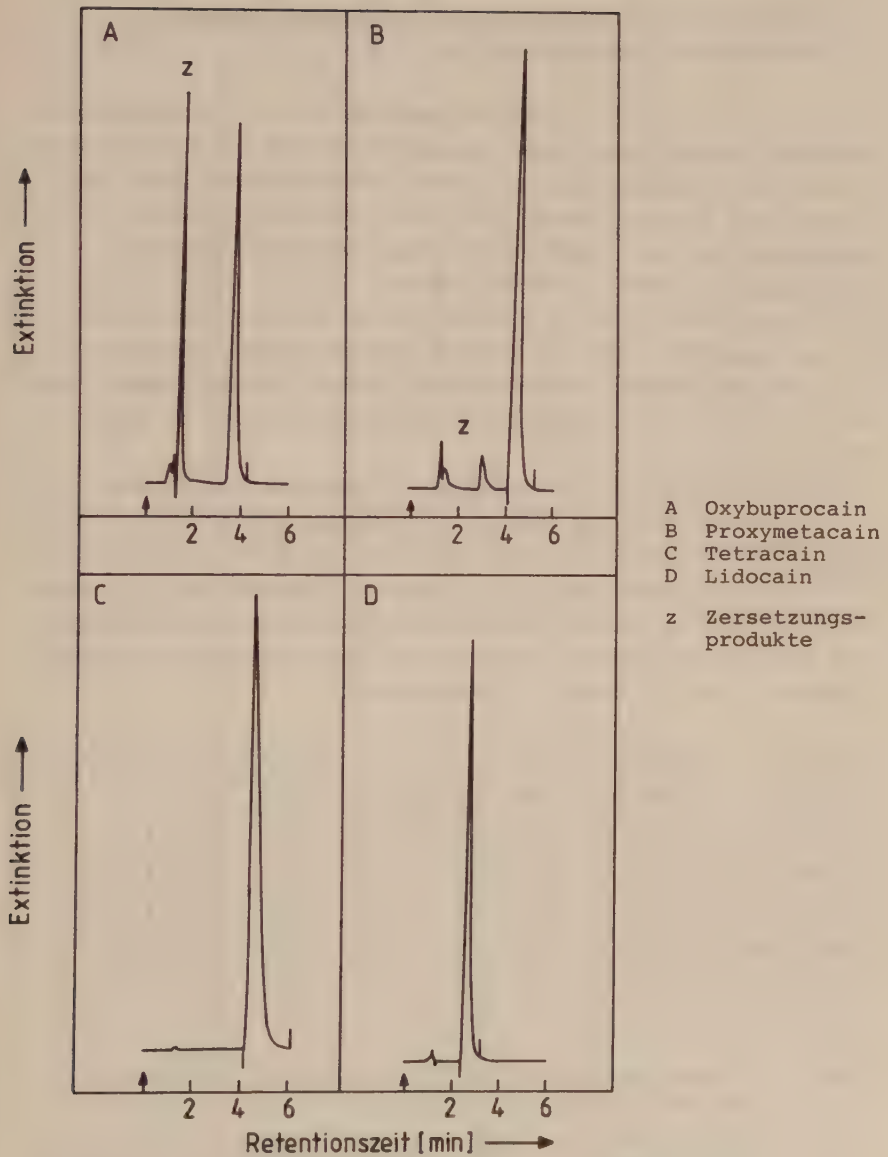


Abb. 17 HPLC-Bestimmung von Lokalanästhetika in Augentropfen (Trennsystem 2, chromatographische Parameter s. Tab. 2)

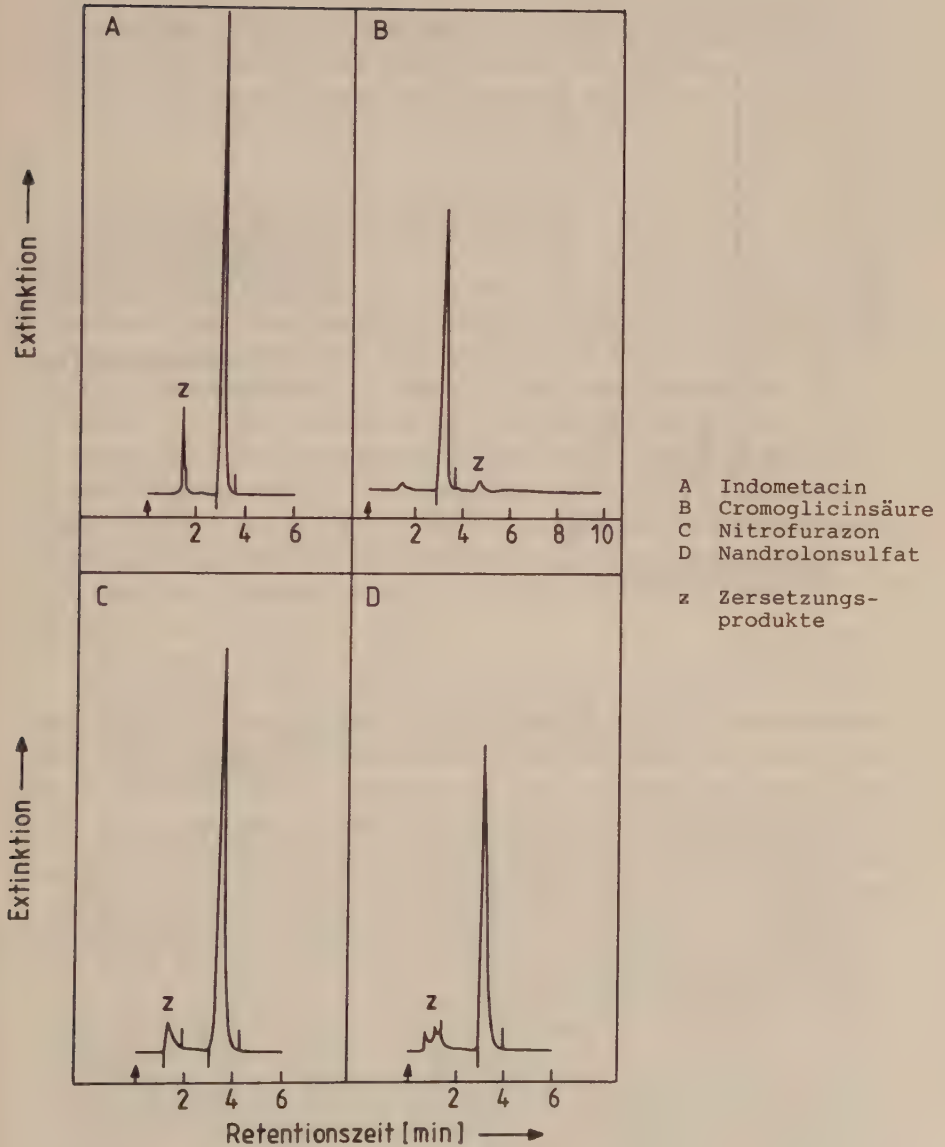


Abb. 18 HPLC-Bestimmung von Indometacin-, Cromoglicinsäure-, Nitrofurazon- und Nandrolonsulfat-Augentropfen (Trennsystem 3, chromatographische Parameter s. Tab. 3)

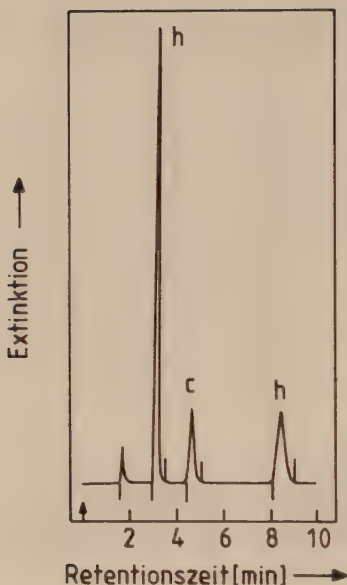


Abb. 19 HPLC-Bestimmung von Pirenoxin-Augentropfen (Trennsystem 3, chromatographische Parameter s. Tab. 3)

h Konservierungsmittel
c Pirenoxin

Damit konnte, soweit uns bekannt, erstmals die erfolgreiche Anwendbarkeit dieses Chromatographie-Verfahrens auf anionische bzw. saure Verbindungen wie Indometacin, Nandrolonsulfat, Cromoglicinsäure-Dinatriumsalz, Nitrofurazon (Abb.18) sowie Catalin-Natrium (Abb.19) in Augentropfen gezeigt werden.

Die Zielsetzung einer schnellen HPLC mit Analysenzeiten von weniger als 4 Minuten wurde realisiert (Abb.18). Aus den Abbildungen wird auch die Abtrennung von nach thermischer bzw. Lichtbelastung auftretenden Zersetzungsprodukten und damit die Stabilitätsspezifität erkennbar.

Im Falle der Catalin-Augentropfen konnte eine Abtrennung der als Konservierungsmittel verwendeten Parabene durch Veränderung der Elutionsstärke des Laufmittels mit steigendem Anteil an Wasser erreicht werden. Aufgrund des relativ spät eluierenden Konservierungsmittels Nipagin^R beläuft sich die Analysenzeit jedoch auf 10 Minuten.

Hier bietet sich durch Wahl einer Detektionswellenlänge von 440 nm eine selektive Bestimmung des Catalins bei gleichzeitiger Verkürzung der Analysenzeiten an, da die Konservierungsmittel in diesem Bereich keine meßbare Absorption zeigen.

3. Bestimmung stark polarer Substanzen

Werden solche Verbindungen mit Reversed-Phase-Chromatographie bestimmt, bewirken bereits Zusätze von weniger als 5% organischer Lösungsmittel zur wäßrigen mobilen Phase eine solch starke Verkürzung der k' -Werte, sodaß diese Substanzen ohne Retention an der Trennsäule mit der Laufmittelfront eluiert werden. Um die Möglichkeiten einer Selektivitätsbeeinflussung durch Veränderung der Elutionsstärke der mobilen Phase trotzdem auszunutzen, muß durch Zugabe von Ionenpaarreagenzien wie Dodecylsulfat-Natrium bzw. Heptansulfonsäure-Natrium unter Bildung von Ionenpaaren die Polarität der Verbindungen auf diesem Wege erniedrigt werden.

3.1 Zugabe von Dodecylsulfat zur mobilen Phase (Trennsystem 4)

Durch Zugabe des Ionenpaarreagenzes Dodecylsulfat-Natrium zur mobilen Phase werden aufgrund der relativ langen Kettenlänge von C-12 dieses modifizierenden Zusatzes besonders apolare Ionenpaare gebildet. Dadurch wird die Bestimmung von polaren, basischen Substanzen wie Catecholaminen, Catecholaminanaloga, Pilocarpin und den amphiphilen Sulfonamiden verbessert (Abb.20,21,25B, Tab.4).

Die Untersuchungen ergaben, daß durch den Zusatz von 10 Volumenprozent Acetonitril zur mobilen Phase, die als weitere Bestandteile Ionenpaarreagenz und Methanol enthalten, besondere Selektivitätseffekte erzielbar sind. Insbesondere konnte dadurch die Auftrennung von Adrenalin und Adrenalon optimiert werden. Die Analysenzeit einer kürzlich veröffentlichten HPLC-

Name des Wirkstoffs	Verhältnis Pumpe A : Pumpe B	Fluß ml/min	Wellenlänge (nm)	k'	s. rel (%)
Adrenalin	30 : 70	1,0	280	4,6	1,0
Adrenalon	30 : 70	1,0	280	5,6	1,1
Sulfisomidin	40 : 60	1,3	270	4,4	1,0
Sulfisoxazol	20 : 80	1,0	270	3,5	1,1
Pilocarpin	55 : 45	1,0	220	3,1	1,0
Phenylephrin	45 : 55	1,0	280	3,8	0,9
Synephrin	45 : 55	1,0	280	4,2	1,0

Tab. 4 Chromatographische Parameter der mit dem HPLC-Trennsystem 4 bestimmbaren Wirkstoffe

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-RP 18/5 µm

Mobile Phase : Pumpe A: Methanol + 20% Wasser

Pumpe B: Phosphatpuffer pH 2,5 80%
+ Methanol 10% + Acetonitril 10% + Dodecylsulfat

Methode zur simultanen Bestimmung von Adrenalin und Adrenalon (52) wird dadurch von 25 Minuten Analysenzeit auf 8 Minuten mit einer relativen Retention von $\alpha=1,25$ verbessert.

Die erfolgreiche Anwendung der Methode konnte auch im Falle von Phenylephrin- und Synephrin-Augentropfen gezeigt werden. Für diese Verbindungen lagen bisher keine vorteilhaft anwendbaren HPLC-Verfahren vor.

Auch zur Bestimmung der stark polaren, amphiphilen Sulfonamide (Abb.21) kann das Trennsystem als wesentliche Verbesserung bisher vorliegender Normal-Phase-Bestimmungen bezüglich Reproduzierbarkeit, Peaksymmetrie, Trennleistung und Schnelligkeit herangezogen werden (53). Am Beispiel der Sulfisoxazol-Augentropfen ist die schnelle Trennung von dem Zersetzungsprodukt Sulfanilamid mit einer relativen Retention von $\alpha=1,8$ bei 5 Minuten Gesamtanalysenzeit erkennbar.

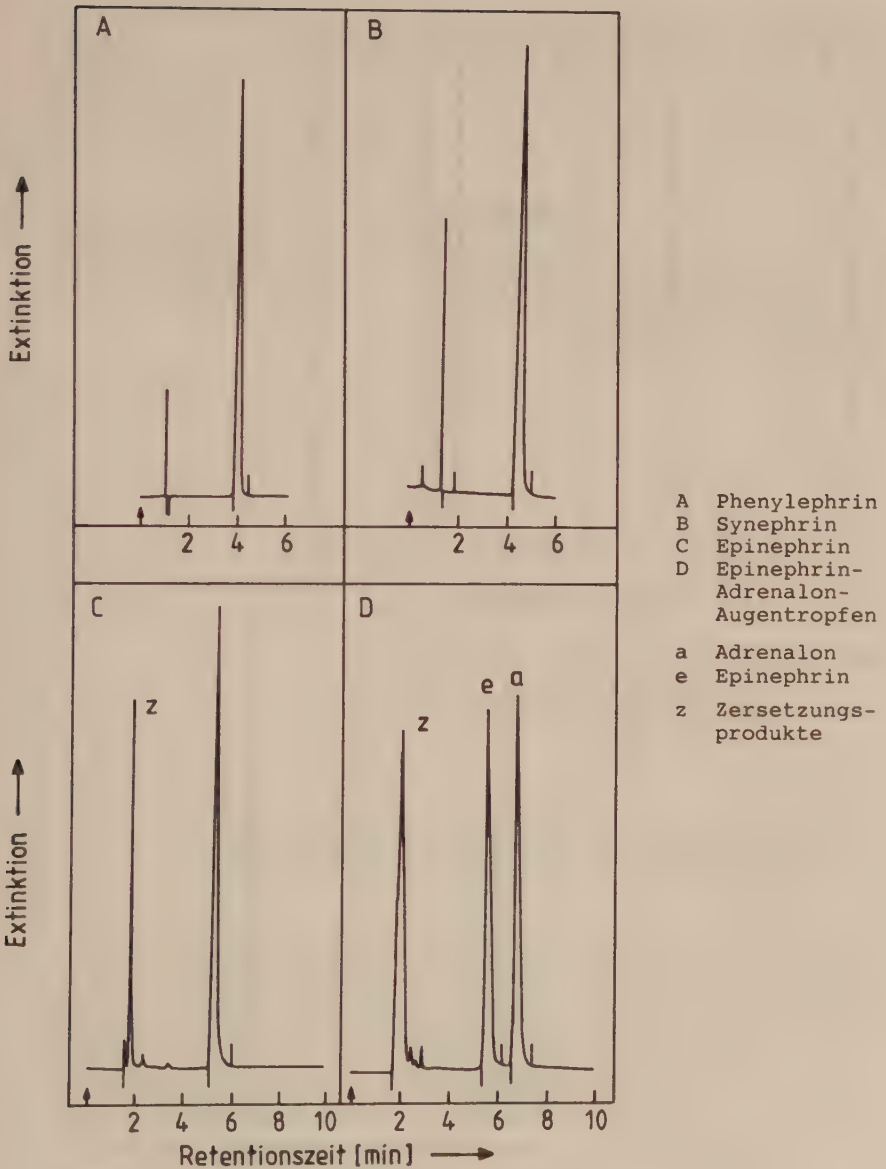


Abb. 20 HPLC-Bestimmung von polaren Wirkstoffen in Augentropfen (Trennsystem 4, chromatographische Parameter s. Tab. 4)

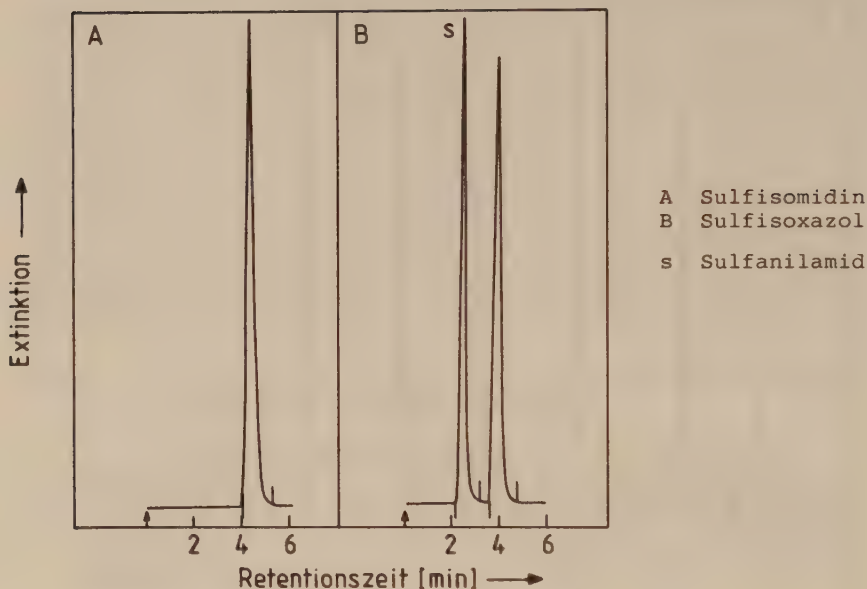


Abb. 21 HPLC-Bestimmung von Sulfonamiden
in Augentropfen (Trennsystem 4,
chromatographische Parameter
s. Tab. 4)

3.2 Zugabe von Heptansulfonsäure zur mobilen Phase (Trennsystem 5)

Bei den ebenfalls stark polaren Nucleosid-Analoga Trifluor-thymidin und Idoxuridin, die als Virustatika therapeutisch eingesetzt werden, konnte durch Verwendung des kürzerkettigen Ionenpaarreagenzes Heptansulfonsäure eine genügend hohe Retention der Verbindungen erzielt werden. Die chromatographischen Parameter sind in Tab.5 aufgeführt. Das Trennsystem kann auch zur Bestimmung weiterer Virustatika wie Vidarabin und Aeduridin eingesetzt werden. Aus den in Abb.22 aufgezeigten Chromatogrammen wird ersichtlich, daß die vor den jeweiligen Hauptpeaks erscheinenden Zersetzungsprodukte der Glycosidspaltung bei einer Gesamtanalysenzeit von 5 Minuten abgetrennt werden.

Name des Wirkstoffs	Verhältnis Pumpe A : Pumpe B	Fluß ml/min	Wellenlänge (nm)	k'	s. rel (%)
Idoxuridin	50 : 50	1,0	260	2,9	0,8
Trifluorthymidin	45 : 55	1,0	260	4,1	1,0

Tab. 5 Chromatographische Parameter der mit dem HPLC-Trennsystem 5 bestimmbaren Wirkstoffe

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-4 RP 18/5 µm
 Mobile Phase : Pumpe A: Wasser mit 5% Acetonitril
 Pumpe B: Phosphatpuffer pH 3,0 90%
 + Acetonitril + Heptansulfonsäure

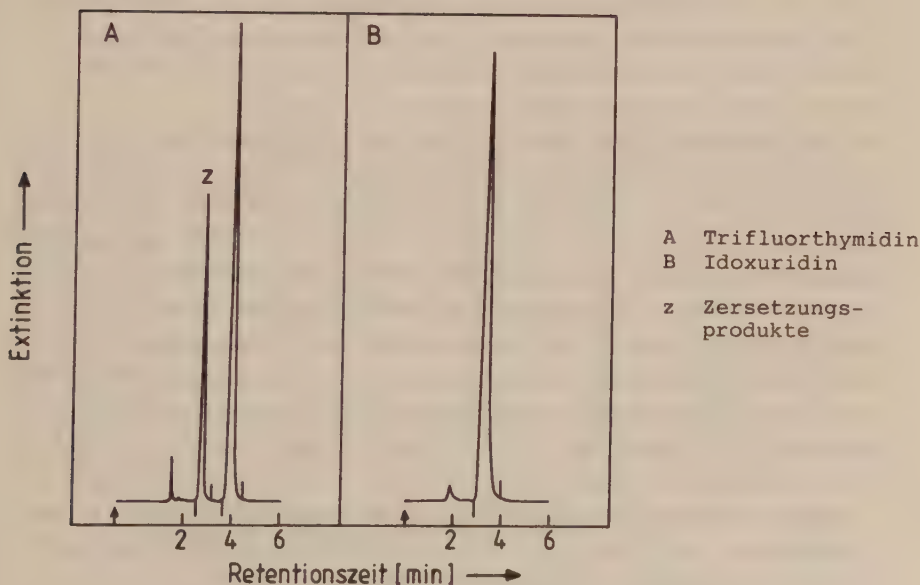


Abb. 22 HPLC-Bestimmung von Virustatika in Augentropfen (Trennsystem 5, chromatographische Parameter s. Tab. 5)

Die neue, für Virustatika universell anwendbare Methode stellt somit für Idoxuridin - insbesondere im Hinblick auf die Analysenzeit und Peakschärfe - eine deutliche Verbesserung bisheriger Methoden dar (54). Auch bei Trifluorthymidin konnte eine publizierte Ionenpaarmethode (55) geringfügig verbessert werden.

Die Möglichkeiten der neuen Methode zeigen sich insbesondere bei der simultanen Bestimmung von Trifluorthymidin neben seinem Zersetzungsprodukt.

4. Bestimmung von Corticosteroiden sowie weiteren lipophilen Verbindungen (Trennsystem 6)

Dieses Trennsystem wurde zur Bestimmung von nichtionischen bzw. nur schwach dissoziierten lipophilen Verbindungen entwickelt, um die HPLC-Analyse von Corticosteroiden zu vereinfachen und gleichzeitig zu verbessern. Für die weiteren lipophilen Wirkstoffe Rifamycin-Na und Dipivefrin sind, soweit uns bekannt, damit erstmals HPLC-Verfahren verfügbar.

Optimierungsgrundlage stellte eine zur Bestimmung von Beta-methasonphosphat-Lösungen verwendete mobile Phase dar (56). Nachteilig erwies sich bei der publizierten Methode die lange Analysenzeit von 20 Minuten. Mit dem Ziel der Verringerung der Gesamtanalysenzeit sowie der gleichzeitigen Anwendbarkeit auf andere Substanzen ähnlicher Polarität wurde der pH-Wert mit Phosphatpuffer auf pH 3,5 eingestellt und die Elutionsstärke optimiert. Wie Abb.23 zeigt, eignet sich das Trennsystem nicht nur zur stabilitätsspezifischen Analytik von Phosphatestern einiger Corticosteroide - die Chromatogramme zeigen lichtbelastete Lösungen - sondern kann darüber hinaus zur Bestimmung weiterer Corticosteroid-Derivate wie Prednisolon, -acetat; Dexamethason, -sulfobenzoat, -isonicotinat; Fluorometholon und Medrysone erfolgreich eingesetzt werden.

In Tab.6 sind die chromatographischen Parameter der in Abb.23 aufgeführten Substanzen zusammengefaßt.

Rifamycin SV wird von seinem später eluierenden Oxidationsprodukt mit einem k' -Wert von 2,9 abgetrennt, die Gesamtanalysenzeit beträgt 8 Minuten. Als selektive Detektionswellenlänge wurde 440 nm gewählt.

Wie die Abbildung außerdem erkennen läßt, kann auch das Konservierungsmittel Chlorobutanol stabilitätsspezifisch bestimmt werden. Um eine Bestimmung neben wesentlich stärker absorbierenden Wirkstoffen bei der erforderlichen Detektionswellenlänge von 215 nm zu ermöglichen, wurde hier die Elutionsstärke der mobilen Phase auf einen relativ hohen k' -Wert optimiert. Auch zur chromatographischen Bestimmung des wasserlöslichen Antibiotikums Erythromycinlactobionat kann das neue Trennsystem herangezogen werden (Abb.24). Eine HPLC-Methode für dieses Erythromycinsalz wurde bisher noch nicht beschrieben. Aus der Abbildung geht hervor, daß innerhalb 10 Minuten eine Abtrennung des Erythromycins mit einem k' -Wert von 4,52 von anderen Hilfsstoffen erfolgt.

Name des Wirkstoffs	Verhältnis Pumpe A : Pumpe B	Fluß ml/min	Wellenlänge (nm)	k'	s. rel (%)
Betamethason	10 : 90	1,0	242	3,6	1,0
Dexamethason	10 : 90	1,0	242	3,9	0,9
Prednisolon	10 : 90	1,0	242	3,0	0,9
Chlorobutanol	50 : 50	1,0	215	4,8	1,4
Dipivefrin	40 : 60	1,0	230	2,5	0,9
Erythromycin*	5 : 95	1,0	280	4,5	1,4
Rifamycin	55 : 45	1,0	442	2,9	1,3

Tab. 6 Chromatographische Parameter der mit dem HPLC-Trennsystem 6 bestimmbaren Wirkstoffe

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-4 RP 18/5 μ m
 Mobile Phase : Pumpe A: Methanol + 20% Wasser
 Pumpe B: Phosphatpuffer pH 3,5 52%
 + Methanol 48%

*lactobionat

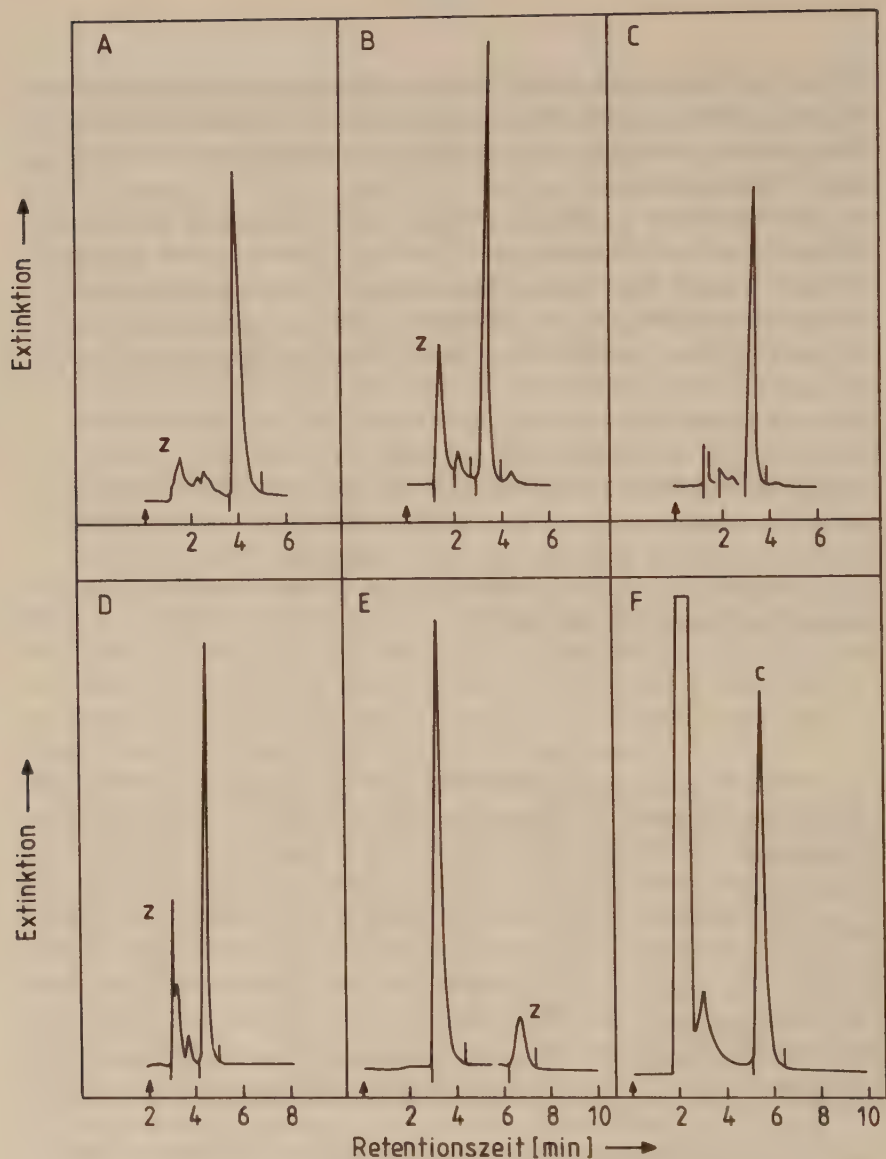


Abb. 23 HPLC-Bestimmung von Corticosteroiden sowie weiteren lipophilen Verbindungen in Augentropfen (Trennsystem 6, chromatographische Parameter s. Tab. 6)

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| A Dexamethasonphosphat-AT | D Dipivefrin-Augentropfen |
| B Prednisolonphosphat -AT | E Rifamycin - " |
| C Betamethasonphosphat-AT | F Chlorobutanol- " |
| c Chlorobutanol | z Zersetzungsprodukte |

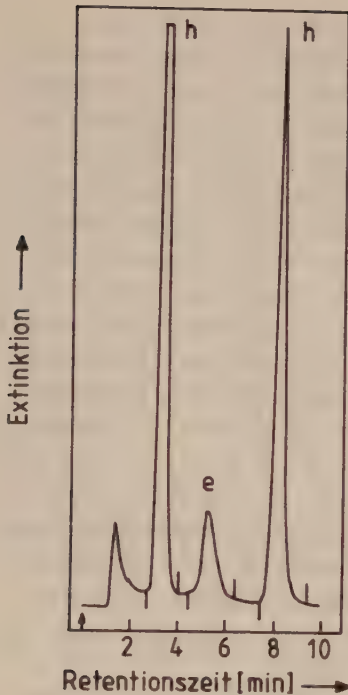


Abb. 24 HPLC-Bestimmung von Erythromycin-Lactobionat-Augentropfen (Trennsystem 6, chromatographische Parameter s. Tab. 6)

h Hilfsstoffe
e Erythromycinlactobionat

5. Bestimmung weiterer Substanzen

Die Zielsetzung einer schnellen Analyse mit 10 cm-Säulen sollte auch bei einigen weiteren Wirkstoffen verwirklicht werden. Es handelt sich um Pilocarpin-, Sulfacetamid-, Oxytetracyclin-, Tetracyclin- und Prednisolohemisuccinat-Augentropfen.

Da mit den bisher entwickelten Trennsystemen keine den Ansprüchen genügende Trennleistung zu erzielen war, erschien die Erarbeitung spezieller Trennsysteme erforderlich.

Pilocarpin-Augentropfen

Bei diesen Augentropfen ist die Abtrennung des bei der Zersetzung entstehenden Epimeren Isopilocarpin mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Das Hydrolyseprodukt Pilocarpsäure hingegen läßt sich chromatographisch besser neben Pilocarpin erfassen.

Reversed-Phase-Systeme, die zur gleichzeitigen Bestimmung von Pilocarpin, Isopilocarpin, Pilocarpsäure und Isopilocarpsäure von einigen Autoren vorgeschlagen werden (13,58), konnten von uns nicht reproduziert werden. Aufgrund der schlechten Auftrennung mit $\alpha < 1,15$ zwischen Isopilocarpin und Pilocarpin, hoher geräteschädlicher Pufferkonzentrationen, langer Retentionszeiten und wegen hoher Peakasymmetrie entsprechen die Methoden nicht den heutigen Ansprüchen. Zudem war eine quantitative Bestimmung des in Augentropfen in der Regel mit maximal 5% vorliegenden Isopilocarpins nicht durchführbar. Eine kürzlich beschriebene Reversed-Phase-Methode (58), die gegenüber anderen Methoden keine Vorteile in der Trennleistung bietet, wurde deshalb nicht eingesetzt.

Erfolgversprechender für die Trennung von Pilocarpin/Isopilocarpin erwies sich eine Normal-Phase-Methode (59). Nachteilig ist dabei die lange Retentionszeit von 25 Minuten sowie die fehlende Möglichkeit, die Abbauprodukte Pilocarpsäure und Isopilocarpsäure quantitativ zu bestimmen.

Unsere Zielsetzung bestand darin, diese Methode unter Verwendung von 10 cm Normal-Phase-Säulen bezüglich der Retentionszeiten zu verbessern.

Wie Abb.25 zeigt, konnte dieses Ziel mit einer relativen Retention von $\alpha=1,27$ für die Auftrennung Pilocarpin/Isopilocarpin und einer Verkürzung der Gesamtanalysenzeit auf 18 Minuten zwar erreicht werden, die Hydrolyseprodukte Pilocarpsäure und Isopilocarpsäure können aber dabei nicht quantitativ bestimmt werden.

Da Normal-Phase-Methoden häufig mit höherem Analysenaufwand verbunden sind, wurde zudem zur schnellen, lediglich orientierenden Stabilitätsprüfung ein Reversed-Phase-Verfahren entwickelt (Abb.25B). Dieses Verfahren ermöglicht bei einer Gesamtanalysenzeit von 4 Minuten lediglich die Abtrennung der Pilocarpsäure, Isopilocarpin koeluiert mit Pilocarpin.

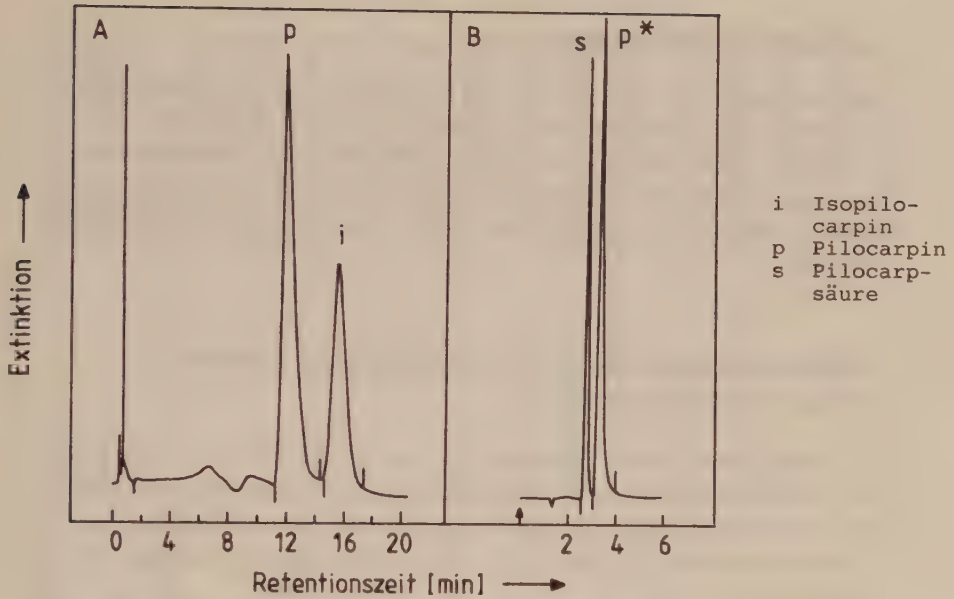


Abb. 25 HPLC-Bestimmung von Pilocarpin-Augentropfen
 A Normal-Phase Verfahren (Fließmittel s. C.I)
 B Reversed-Phase Verfahren* (Trennsystem 4, chromatographische Parameter s. Tab. 4)
 *Trennung Pilocarpin/Isopilocarpin nicht möglich

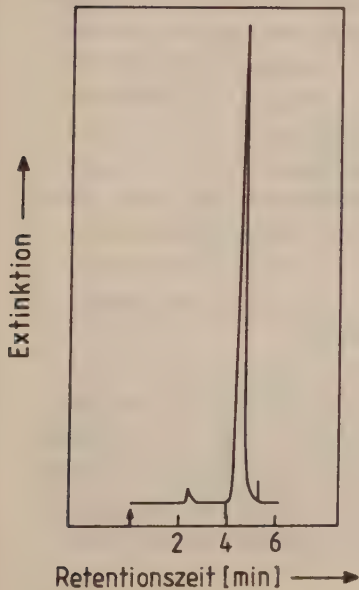


Abb. 26 HPLC-Bestimmung von Sulfacetamid-Augentropfen
 Fließmittel s. C.2.5

Sulfacetamid-Augentropfen

Das amphiphile, sehr polare Sulfacetamid-Natrium kann mit einem wäßrigen Eluenten mit 5% Methanol bestimmt werden (Abb.26). Das mögliche Zersetzungsprodukt Sulfanilamid wird mit der Lösungsmittelfront eluiert, der k' -Wert für Sulfacetamid beläuft sich auf 4,3 bei einer Gesamtanalysenzeit von 6 Minuten.

Prednisolonehemisuccinat-Chloramphenicolhemisuccinat-Kombinationsaugentropfen

Im Rahmen der Untersuchungen zur Stabilitätsprüfung von Kombinationsaugentropfen mit Chloramphenicol-3-hemisuccinat und Prednisolonehemisuccinat war es notwendig, eine stabilitäts-spezifische HPLC-Methode für dieses Mehrkomponentengemisch zu entwickeln.

Aufbauend auf dem Analysensystem 2 mußte das Trennproblem einer möglichst schnellen simultanen Bestimmung von 2 Stoffgruppen unterschiedlicher Polarität gelöst werden.

Bei Erhöhung der Elutionskraft der mobilen Phase konnte zwar eine Verkürzung der Retentionszeit der Wirkstoffe der Prednisolongruppe erreicht werden, bei den früher eluierenden Komponenten der Chloramphenicol-Reihe war eine Auftrennung jedoch nicht mehr möglich. Durch Anwendung der Gradientenelution bei gleichzeitigem Einsatz einer 3 μ m-Säule konnte eine Optimierung des Trennproblems erzielt werden (Abb.27).

Die Abbildung zeigt auch die Einsatzmöglichkeiten der Diodenarray-Detektionstechnik zur Peak-Reinheitskontrolle und -Identifizierung. Aus den UV-Spektren wird die Zugehörigkeit der Substanzpeaks 3 bis 6 zur Chloramphenicol-Reihe ersichtlich. Die Peaks 7, 12 und 13 hingegen sind anhand ihrer ähnlichen Spektren der Prednisoloneihe zuzuordnen.

Für komplizierte Mehrstoffgemische stellt die Gradientenelution eine wertvolle Methode zur Erzielung kurzer Analysenzeiten bei gleichzeitig hoher Trennleistung dar. Gerade in Kombination mit der Diodenarray-Technik lassen sich die Einsatzmöglichkeiten der Gradientenelution in der Mehrkomponentenanalytik von Augentropfenzubereitungen eindrucksvoll aufzeigen.

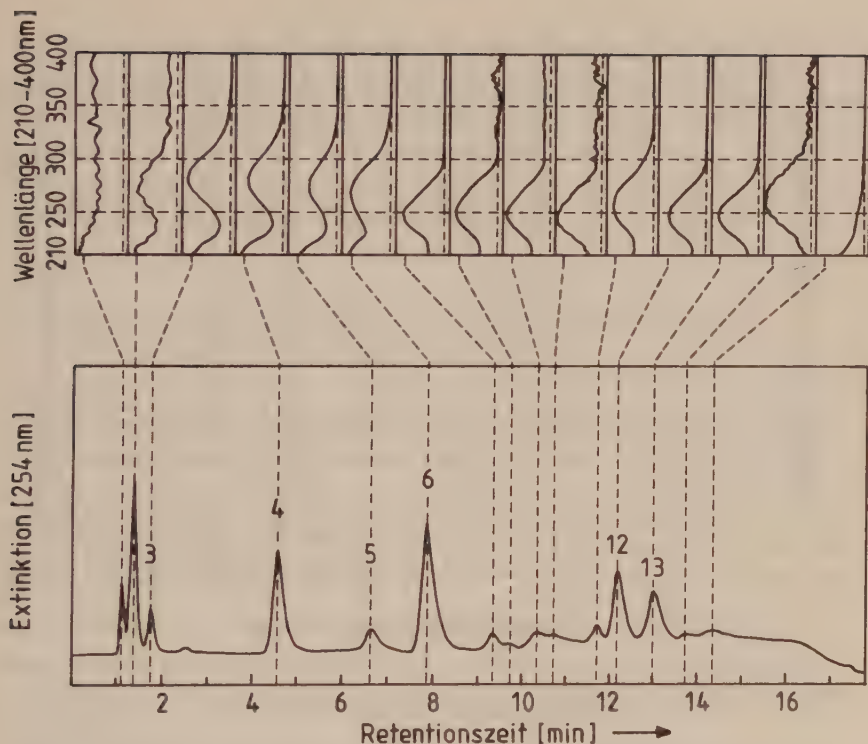


Abb. 27 HPLC-Bestimmung von Chloramphenicol-3-hemisuccinat/ Prednisolonehemisuccinat Augentropfen mit Diodenarraydetektion (Chromatogramm und UV-Spektren) (modif. Trennsystem 4, Gradientenelution, chromatographische Parameter s. C.1)

- 3 AMPD
- 4 Chloramphenicol
- 5 Chloramphenicol-1-hemisuccinat
- 6 Chloramphenicol-3-hemisuccinat
- 12 Prednisolonehemisuccinat
- 13 Prednisolon

Tetracyclin-Augentropfen

Bei der HPLC-Bestimmung von Tetracyclin- und Oxytetracyclinlösungen sind aufgrund des sauren Charakters und der komplexierenden Eigenschaften dieser Verbindungen erhebliche Probleme mit der Peaksymmetrie beschrieben (60). Aufbauend auf einer bereits publizierten Methode (60), bei der zur Umgehung dieser

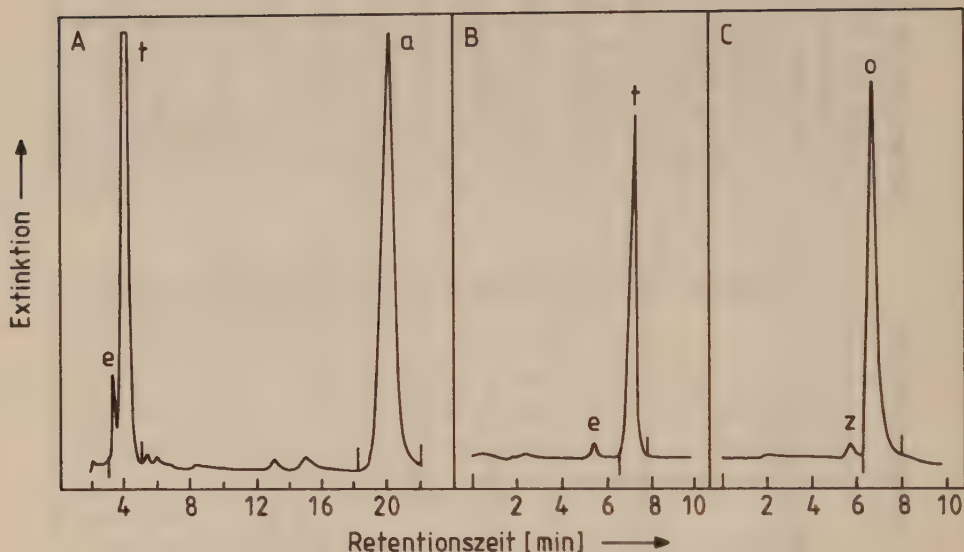


Abb. 28 HPLC-Bestimmung von Tetracyclinen in Augentropfen
(Chromatographische Parameter s. C.1)

- A Trennung Tetracyclin (t)/Anhydrotetracyclin (a)
- B Trennung Tetracyclin (t)/Epitetracyclin (e)
- C Trennung Oxytetracyclin (o)
- z Zersetzungsprodukt

Schwierigkeiten Oxalsäure als Komplexbildner zugesetzt wird, mußte dieses Verfahren auf unser Säulenmaterial bzw. spezifisches Trennproblem optimiert werden. Aufgrund der in der mobilen Phase enthaltenen Oxalsäure mußte als Detektionswellenlänge 400 nm gewählt werden.

Eine simultane Bestimmung der Abbauprodukte Epitetracyclin, Anhydrotetracyclin sowie Epianhydrotetracyclin neben Tetracyclin ist mit einem Trennsystem nicht möglich.

In Abb.28 B,C ist die Abtrennung der jeweiligen Epiverbindung mit $\alpha = 1,20$ im Falle der Oxytetracyclin- bzw. $\alpha = 1,29$ im Falle der Tetracyclin-Augentropfen von unzersetzten Wirkstoff aufgezeigt. Die in toxikologischer Hinsicht bedeutenderen Anhydroverbindungen können wegen hoher Retentionszeiten von über

40 Minuten in diesem Trennsystem nicht bestimmt werden. Bei Erhöhung der Elutionsstärke der mobilen Phase (Abb.28 A) kann Anhydrotetracyclin zwar innerhalb 20 Minuten Analysenzeit mit einem k' -Wert von 15,2 nachgewiesen werden, unter diesen Bedingungen ist jedoch keine vollständige Auftrennung der Epi-Verbindung vom Wirkstoff mehr möglich.

6. Möglichkeiten und Probleme der praktischen Anwendung der entwickelten HPLC-Analysenverfahren

Wie die vorliegenden Beispiele verdeutlichen, können die 6 beschriebenen HPLC-Trennsysteme zur systematischen, stabilitätsspezifischen Analytik von über 50 Augenarzneistoffen herangezogen werden. Damit entfallen zeitraubende Wechsel von mobiler und stationärer Phase.

Der Einsatz von vergleichsweise kurzen Trennsäulen mit Teilchendurchmessern zwischen 3-7 μ m verbessert die Peakschärfe und verkürzt zudem die Analysenzeiten auf häufig weniger als 5 Minuten.

In etwa der Hälfte aller Fälle führte dies zur Entwicklung neuer HPLC-Bestimmungsmethoden für Wirkstoffe in Form der Augentropfen.

Für einige Wirkstoffe, wie Berberin, Bromhexin, Dipivefrin, Erythromycinlactobionat, Nandrolonsulfat, Oxymetazolin, Piren-oxin, Rifamycin sowie einigen β -Blockern konnten - soweit uns bekannt - erstmals HPLC-Verfahren entwickelt werden.

In den anderen beschriebenen Fällen gelang bei den vorliegenden Untersuchungen eine Verbesserung bereits bestehender Methoden.

Die Gradientenelution in Verbindung mit 3 μ m-Trennsäulen kann zur simultanen stabilitätsspezifischen HPLC-Analyse von komplex zusammengesetzten Augentropfen herangezogen werden. Die Möglichkeiten dieser Methode konnten am Beispiel der Chloramphenicol-3-hemisuccinat/Prednisolonhemisuccinat-Augentropfen gezeigt werden.

Die entwickelten Trennverfahren bieten folgende weitere Möglichkeiten:

- durch kurze Analysenzeiten vergleichsweise geringer Lösungsmittelverbrauch
- uneingeschränkt in der stabilitätsspezifischen Analytik von Augentropfen-Fertigarzneimitteln einsetzbar
- Hilfsstoffe wie Redoxstabilisatoren, Konservierungsmittel und Viskositätserhöher stören in der Regel nicht
- Möglichkeit der Simultanbestimmung mehrerer Wirkstoffe in Kombinationsaugentropfen
- gute Reproduzierbarkeit mit relativen Standardabweichungen von überwiegend $< 1 \%$ bei Einsatz vollautomatischer Probenaufgabesysteme
- einfache, schnelle Probenvorbereitung mit Mikropipettensystemen direkt im HPLC-Probenglas
- hohe Trennleistung und Peakschärfe durch Einsatz von 10 cm-Trennsäulen mit RP-18-Phasen mit 3 bzw. 5 μm Teilchendurchmesser

Eine deutliche Verbesserung und Erweiterung der analytischen Information ermöglichen moderne Detektionsmöglichkeiten, insbesondere Diodenarraydetektion und Multiwellenlängendetektion. Gerade die Anwendung solcher Detektionsverfahren trägt zur Erhöhung der Analysensicherheit bei.

Die simultane, quantitative Bestimmung der Zersetzungsprodukte Pilocarpsäure und Isopilocarpin neben Pilocarpin in einem Analysensystem konnte nicht zufriedenstellend gelöst werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Die stabilitätsspezifische Bestimmung des Pilocarpins konnte jedoch bei gleichzeitiger Verbesserung einer Normal-Phase Methode gesichert werden.

Die Anwendungsmöglichkeit der neu entwickelten Verfahren kann bei einigen speziellen Zubereitungen eingeschränkt sein. Die in solchen Fällen auftretenden Überlagerungen von Wirkstoffen und Hilfsstoffen können durch folgende Möglichkeiten behoben werden:

- Optimierung des Trennsystems durch Veränderung der Elutionsstärke
- UV/VIS-Detektion bei selektiven Wellenlängen bzw. Einsatz anderer Detektoren wie elektrochemischer Detektoren

Durch Einsatz von Detektionssystemen wie elektrochemischen bzw. Brechungsindex-Detektoren erscheint auch eine Bestimmung von Wirkstoffen wie Acetylcholin, die keine meßbare UV-Absorption aufweisen, denkbar.

Die Entwicklungen bei den chiralen Säulen und Detektoren lassen erwarten, daß in Zukunft auch die selektive HPLC-Bestimmung von Enantiomeren, die zur Zeit nur in wenigen Fällen gelingt, durchführbar wird.

II. Untersuchungen zur Stabilität von Augentropfen aus den
Rezepturformularen NRF/DAC und FNA sowie aus dem
2.AB-DDR

Als Folge der neuen Apothekenbetriebsordnung wird der Apotheker auch zur Beurteilung der Haltbarkeit von Arzneistoffen und Zubereitungen im Rahmen der Apothekenrezeptur und -defektur herangezogen. Insbesondere bei den häufig instabilen Augentropfen-Zubereitungen stellen diese Vorschriften den Offizin-Apotheker vor große Probleme, da bisher nur wenige Daten zur Haltbarkeit von Rezeptur- und Defekturaugenarzneimitteln vorliegen (61,62).

Arzneibuchmonographien enthalten zwar regelmäßig Angaben über Lagerungsbedingungen; Hinweise zu Aufbewahrungszeiten sind jedoch kaum verfügbar. Im Gegensatz dazu sind für einige Rezepturen aus den Codices bzw. Rezepturformularen wie NRF/DAC und FNA Haltbarkeitsangaben aufgeführt.

Derartige Angaben besitzen häufig wegen der unbekannten experimentellen Durchführungsbedingungen nur orientierenden Charakter. Soweit bekannt, setzen bisher lediglich die FNA DC- bzw. HPLC-Analysenverfahren zur Stabilitätsprüfung ihrer Augentropfen ein (30,65).

Die notwendige Überprüfung von Haltbarkeitsfristen bedingt deshalb gegenwärtig die Überarbeitung zahlreicher Augentropfen-Rezepturen in Vorschriftensammlungen.

Für die defekturemäßige Arzneimittelherstellung in Apotheken stehen gegenwärtig lediglich die allgemeinen Richtwerte des zentralen Prüflaboratoriums der Niederländischen Apotheker zur Haltbarkeit zur Verfügung. Darin wird zwar für stabile Arzneimittel in Mehrdosenbehältnissen eine maximale Haltbarkeit von 2 Jahren angegeben (64), da Wirkstoffe in Augenarzneimitteln jedoch überwiegend instabil sind, hat diese Angabe nur begrenzte Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, unter Anwendung stabilitätsspezifischer Analysenmethoden Daten zur Haltbarkeit von Augentropfen-Rezepturen aus dem NRF/DAC, den FNA sowie dem 2.AB-DDR zu erstellen.

Die Untersuchungen befassen sich dabei ausschließlich mit der Stabilität von nicht angebrochenen Zubereitungen, das Problem von Aufbrauchsfristen wird an anderer Stelle behandelt (s. Kapitel B.IV).

Die zu prüfenden Muster wurden dazu aufrecht stehend bei Temperaturen von 4, 20 und 25°C unter Lichtschutz gelagert. Nach Ermittlung eines Eingangsgehaltes wurden in regelmäßigen Abständen Gehaltsbestimmungen vorgenommen. Außerdem erfolgte eine Prüfung auf organoleptisch wahrnehmbare Veränderungen. Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen, wurde auf die Durchführung einer Hitzebehandlung bei 100°C/30 Min., wie sie in den FNA für stabile Zubereitungen teilweise vorgeschlagen wird, verzichtet.

Die Untersuchungen waren in den meisten Fällen auf 6 Monate Lagerzeit beschränkt, um den Gegebenheiten eines üblichen Verwendungszeitraumes bei Rezepturarzneimitteln Rechnung zu tragen.

1. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen des NRF/DAC

In die Untersuchungen wurden alle diejenigen Rezepturen einbezogen (Tab.7), für die entsprechende HPLC-Analysenverfahren mit UV-Detektion anwendbar sind. Nicht überprüft wurden Ethylmorphin-, Carbachol-, Kaliumjodid-, Silberacetyltannat- sowie Zinksulfat-Augentropfen.

1.1 Ergebnisse der Untersuchungen

Wie aus Tab.7 hervorgeht, weisen die Atropinsulfat-, Pilocarpin- sowie Tetracain-Augentropfen lediglich geringe Gehaltseinbußen von bis zu 2,5% nach durchschnittlich 1-jähriger Lagerdauer bei 25°C auf.

Bei den Pilocarpin-Augentropfen konnte im Rahmen der Fehlerbreite der Analysenmethode kein Isopilocarpin detektiert werden.

Name der Rezeptur NRF/DAC	Hinweise zur Haltbarkeit und Lagerung NRF/DAC	pH ^{x)}	Stabilität nach eigener Untersuchung Lagerdauer Gehaltsverlust	Photoinstabilität	Verfärbung
Atropinsulfat 0,2 % NRF, Erg. 84	dicht verschlossen vor Licht geschützt	4,6	1 Jahr 25°C 1-2 %	0	nein
Chloramphenicol 0,5 % DAC, 1.Lief.86	dicht verschlossen vor Licht geschützt höchst. 3 Mon.haltb.	7,2	8 Mon. 20°C 10 % 4 Mon. 25°C 10 % 30 Mon. 4°C 5-6 %	+++	nein
Naphazolin 0,05 % DAC, 2.Lief.86	dicht verschlossen vor Licht geschützt	5,5	1 Jahr 25°C < 1 %	+	nein
Neutrale Epinephrin 1,0 % DAC, 1.Lief.86	dicht verschlossen vor Licht geschützt unterhalb 8°C 6 Monate haltbar, wenn nicht angebrochen	7,1	3 Monate 4°C < 1 % 20°C 6,4 % 25°C 14,9 %	0	ja
Physostigmin 0,2 % NRF, Erg. 84	dicht verschlossen vor Licht geschützt unterhalb 8°C	3,8	6 Monate < 1 % 25°C pH sinkt auf 2,9	++	nein
Pilocarpin 1,0 % NRF, Erg. 84	dicht verschlossen vor Licht geschützt unterhalb 8°C	4,3	1 Jahr 20°C 2-2,5 %	0	nein
Tetracain 0,5 % NRF, Erg. 84	dicht verschlossen vor Licht geschützt	4,7	16 Monate 1-2 % 25°C	0	nein

Tab. 7 Untersuchungen zur Haltbarkeit von Augentropfen-Rezepturen des DAC und NRF

- O keine Lichtempfindlichkeit
- +
- ++ geringe Lichtempfindlichkeit
- +++ mittlere Lichtempfindlichkeit
- ++++ starke Lichtempfindlichkeit

x) nach Herstellung bestimmt

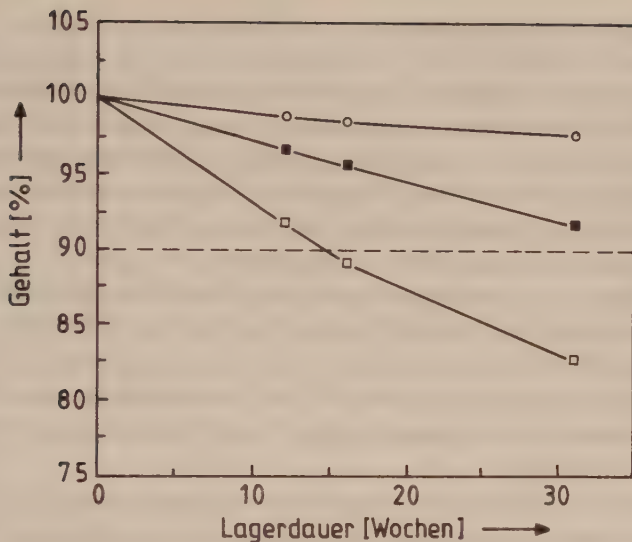


Abb. 29 Lagerstabilität von Chloramphenicol-Augentropfen DAC in Abhängigkeit von der Lagerdauer und -temperatur

-□- 25°C

-■- 20°C

-○- 4°C

Für die Naphazolin- und Physostigmin-Augentropfen wurden keine Gehaltsverluste festgestellt. Auffallend ist bei den Physostigmin-Augentropfen das Absinken des pH-Wertes auf unphysiologisch saure pH-Werte von 2,9.

Im Falle der Chloramphenicol-Augentropfen (Tab.7, Abb.29) sind, wie aus unseren Untersuchungen abgeleitet werden kann, kurze Haltbarkeitsfristen notwendig. In Abhängigkeit von der Lagertemperatur wird die 90%-Grenze des Gehalts bei 20°C nach ungefähr 8 Monaten und bei 25°C nach ungefähr 4 Monaten erreicht. Bei Kühlschranklagerung war nach 2 1/2 Jahren Aufbewahrung ein Absinken des Gehalts um 5-6% nachzuweisen.

Die Neutrale Epinephrin-Augentropfen DAC zeigten nach 3 Monaten Lagerung Gehaltsverluste von 6,6% bei 20°C und 14,9% bei 25°C, während bei Kühlschranklagerung nur geringe Gehaltseinbußen von weniger als 1% auftraten. Verfärbungen wurden nicht beobachtet.

1.2 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Atropin-, Naphazolin-, Physostigmin-, Pilocarpin- sowie Tetracain-Augentropfen im Rahmen der rezeptur- und defekturnmäßigen Apothekenherstellung in einem Zeitraum von 1 Jahr nur geringe Gehaltseinbußen bei Raumtemperatur-Lagerung erwarten lassen. Entsprechende Lagerungshinweise "unterhalb 8°C lagern" erscheinen daher nicht erforderlich. Auch die Notwendigkeit des generell geforderten Lichtschutzes (Tab.7) muß im Einzelfall überprüft werden.

Für die Adrenalin- und Chloramphenicol-Augentropfen kann die vom DAC angegebene Haltbarkeitsfrist durch unsere Untersuchungen bestätigt werden.

Im Falle der Atropinsulfat-, Naphazolin- sowie Tetracain-Augentropfen, die vorwiegend hydrolytisch abgebaut werden, sind die festgestellten sehr geringen Gehaltsabnahmen auf die mit Hilfe von Borsäure eingestellten niedrigen pH-Werte zurückzuführen. Die pH-Werte der Tetracain- sowie Atropin-Augentropfen liegen in der Nähe der jeweiligen Stabilitätsoptima. Für die Atropin-Augentropfen wird in einem Monographie-Entwurf der Standardzulassungen eine Haltbarkeit von mindestens 2 Jahren angegeben; unsere Befunde, in denen ein Gehaltsverlust von 1-2% nach 1 Jahr festgestellt wurde, können dies im Prinzip bestätigen.

Auch bei den Physostigmin-Augentropfen ist die hohe Stabilität in erster Linie auf den vergleichsweise tiefen pH-Wert, welcher im Verlauf der Einlagerung noch weiter absinkt, zurückzuführen. Mit anfangs pH 3,8 lag der von uns gemessene pH-Wert jedoch im unteren Bereich des vom DAC mit 4,0 bis 5,0 angegebenen Intervalls. Die Schutzwirkung des vom DAC eingesetzten Redoxstabilisators Natriumdisulfit ist umstritten (16). Ob bei bestehender Stabilität des Physostigmins Umsetzungsprodukte des Stabilisators als Ursache für den pH-Abfall in Frage kommen, bedarf einer näheren Überprüfung.

Als Hauptzersetzungsprodukt des hydrolytischen Abbaus der Pilocarpin-Augentropfen wurde Pilocarpsäure nachgewiesen, während das Epimerisierungsprodukt Isopilocarpin nicht aufgefunden

den wurde. Die Notwendigkeit der vom DAC 86 vorgegebenen Schutzlagerung von unterhalb 8°C kann durch die vorliegenden Ergebnisse nicht begründet werden. Unsere Untersuchungen bekräftigen somit die vergleichsweise hohe Stabilität von Pilocarpinlösungen mit sauren pH-Werten.

Für Chloramphenicol-Augentropfen und Neutrale Epinephrin-Augentropfen wurden jeweils größere Gehaltseinbußen beobachtet.

Chloramphenicol wird in wässriger Lösung hydrolytisch zersetzt. Wie die Untersuchungsergebnisse zeigen, ist die vom DAC 86 angegebene Haltbarkeit von 3 Monaten auch bei einer Lagerung bis 25°C zu vertreten. Ein ähnlicher Haltbarkeitszeitraum wird auch für die Chloramphenicol-Augentropfen BPC beschrieben (68).

Bei Neutrale Epinephrin-Augentropfen wurde in Abhängigkeit von der Lagertemperatur eine teilweise beträchtliche Gehaltsabnahme festgestellt. Die vom DAC auf 6 Monate beschränkte Haltbarkeitsdauer bei Kühlschranklagerung kann größenordnungsmäßig bestätigt werden. Bei höheren Lagertemperaturen ist jedoch mit entsprechend größeren Gehaltseinbußen zu rechnen. Für die gegenüber nicht stabilisierten Adrenalinlösungen relativ hohe Stabilität der Augentropfen dürfte neben der verwendeten Stabilisatorkombination 8-Hydroxychinolinsulfat/Natriumdisulfit insbesondere die Stickstoffbegasung verantwortlich sein (69). Eine optimale Stabilisierung für Adrenalinlösungen wird von RAETHER (107) bei Verwendung der Dreifachstabilisatorkombination N-Acetylcystein, Diethylentriaminpentaessigsäure und Natriumpyrosulfit angegeben.

2. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen der FNA

In den FNA ist eine sehr umfangreiche Rezeptursammlung von Augentropfen enthalten.

Die vorliegenden Untersuchungen beschränken sich auf diejenigen Zubereitungen, bei denen eine Instabilität aufgrund der Literatur zu vermuten war. In Tab.8 sind die unter diesem Ge-

sichtspunkt ausgewählten Rezepturen und die Untersuchungsergebnisse zusammengestellt.

2.1 Ergebnisse der Untersuchungen

Zu den Zubereitungen, bei denen keine oder nur geringe Gehaltseinbußen nach 6-monatiger Lagerung bei 25°C festgestellt wurden, zählen:

Oculoguttae adrenalini et adrenaloni
Oculoguttae adrenalini et zinci sulfatis 0,25%
Oculoguttae antazolini et naphazolini
Oculoguttae nitrofuruli
Oculoguttae oxybuprocaini (20°C)
Oculoguttae physostigmini

Nach 1-jähriger Lagerung bei 25°C traten bei Oculoguttae dexamethasoni 1-2% sowie bei Oculoguttae lidocaini und Oculoguttae prednisoloni jeweils Gehaltseinbußen von 1% ein. Bei den Oculoguttae tetracaini sank der Gehalt im gleichen Zeitraum um 2-3% ab. Für die Oculoguttae phenylephrini 5% und 10% wurden zwar nach 3-monatiger Lagerung keine Gehaltsverluste festgestellt, die Lösungen verfärbten sich jedoch gelb.

Stärkere Gehaltsabnahmen waren bei Oculoguttae adrenalini neutrales, Antibiotika-Corticosteroid-Augentropfen, Oculoguttae chloramphenicoli, -paraoxoni, -indometacini und tetracyclini nachzuweisen. Da Indometacin- und Tetracyclin-Augentropfen FNA nur tiefgefroren längere Zeit haltbar sind - sie müssen im aufgetauten Zustand sofort vom Patienten angewendet werden - sind die Ergebnisse bei den Untersuchungen der Anbruchsinstabilität in Kapitel B.IV beschrieben.

Bei den Oculoguttae adrenalini neutrales wird bei einer Einlagerung in dicht verschlossenen Behältnissen bei 25°C die 90%-Grenze des Gehalts nach 3 Monaten erreicht, während die Muster bei Kühlschranklagerung im gleichen Zeitraum einen 4%-igen Verlust an Wirkstoff aufweisen.

Die kombinierten Präparate Oculoguttae dexamethasoni et neomy-

Name der Rezeptur FNA	Hinweise zur Lagerung FNA	pH ^{x)}	Stabilität nach eigener Untersuchung		Photo-instabilität	Verfärbung
			Lagerdauer	Gehaltsverlust		
Oculoguttae adrenalini et adrenaloni	Lichtschutz 6 Monate haltbar, wenn beim Abtropfen keine Färbung	3,4	6 Monate 25°C	nicht signifikant	+	nein
Oculoguttae adrenalini et zinci sulfatis 0.5 %	Lichtschutz 6 Monate haltbar, wenn beim Abtropfen keine Färbung	3,6	6 Monate 25°C	nicht signifikant	+	nein
Oculoguttae neutralis 1 %	Lichtschutz im Kühlschrank 1 Monat nach Herstellung haltbar	7,4	6 Mon. 25°C 6 Mon. 25°C 6 Mon. 4°C	31,3% 10% 4,0%	+	ja
Oculoguttae antazolini et naphazolini	Lichtschutz im Kühlschrank md. 1 Jahr haltbar	4,6	6 Monate 25°C	nicht signifikant	+	nein
Oculoguttae chloramphenicolii 0.25 %	Lichtschutz, bei Raumtemp. 5 Mon., im Kühlschrank 2 Jahre haltbar	7,2	4 Mon. 25°C 8 Mon. 20°C 1 Jahr 4°C	10% 10% 3-4%	+++	nein
Oculoguttae dexamethasoni 0.1 %	Lichtschutz 2 Jahre nach Herstellung haltbar	7,4	1 Jahr 25°C	1-2%	+++	nein
Oculoguttae dexamethasoni(D) et chloramphenicolii(C) et polymyxini B	Lichtschutz im Kühlschrank 6 Monate haltbar	6,6	C: 25°C 6 Mo. 20°C 4°C D: 6 Mo. 25°C	14,5% 5,9% 1 % <0,5%	+++	ja
Oculoguttae dexamethasoni(D) et neomycini	Lichtschutz im Kühlschrank 6 Monate haltbar	7,4	Dexamethason: 1 Jahr 25°C 1 Jahr 20°C 1 Jahr 4°C	10% 3-4% <0,5%	+++	ja
Oculoguttae indometacini	Lichtschutz 6 Mo. bei -15°C, im Kühlschrank 4 Wochen haltbar	7,4	7 Tage 25°C 30 Tage 25°C 30 Tage 20°C 30 Tage 4°C	5% 28% 15% 3%	+	nein
Oculoguttae lidocaini 4 %	2 Jahre nach Herstellung haltbar	7,0	1 Jahr 25°C	2,5%	0	nein
Oculoguttae nitrofurali 0.015 %	Lichtschutz, md. 6 Monate nach Herstellung haltbar	7,4	6 Monate 25°C	nicht signifikant	+++	nein
Oculoguttae oxybuprocaini 0.4 %	2 Jahre nach Herstellung haltbar	4,6	6 Monate 20°C	<0,5%	0	nein
Oculoguttae paraoxoni	Lichtschutz; 1 Mon. nach Herst. haltbar; Anforderungen an Behältnisse	4,6	in Braunglas: 25°C 11.5 Wo. 20°C 4°C	25,6% 14,1% 3 %	nicht durchg.	ja

Name der Rezeptur FNA	Hinweise zur Haltbarkeit und Lagerung FNA	pH ^{x)}	Stabilität nach eigener Untersuchung Lagerdauer	Gehaltsverlust	Photoinstabilität	Verfärbung
Ocuguttæ phenylephrini 5 %	Lichtschutz 3 Monate nach Herstellung	7,4	3 Monate 25°C	nicht signifikant	(0)	ja
Ocuguttæ phenylephrini 10 %	Lichtschutz 3 Monate nach Herstellung	7,4	3 Monate 25°C	nicht signifikant	(0)	ja
Ocuguttæ physostigmini 0.4 %	Lichtschutz, mind. 6 Monate nach Herstellung haltbar, wenn farblos	3,5	6 Monate 25°C	nicht signifikant pH- 3.0	++	nein
Ocuguttæ prednisoloni 0.5 %	Lichtschutz im Kühlschrank 6 Monate, bei Raumt. 3 Monate haltbar	8,0	1 Jahr 25°C	1%	+++	nein
Ocuguttæ prednisoloni(P) et chloramphenicol(C)	Lichtschutz im Kühlschrank 6 Monate, bei Raumt. 3 Monate haltbar	7,0	C: 25°C 12,4% 6 Mo. 20°C 6 % 4°C 1 % P: 6 Mo. 25°C <0,5%		+++	nein
Ocuguttæ prednisoloni et neomycini	Lichtschutz im Kühlschrank 6 Monate haltbar, wenn klar	8,1	Prednisolon: 25°C 10 % 1 Jahr 20°C 4-5 % 4°C <0,5%		+++	ja
Ocuguttæ tetracaini 0.5 %	Lichtschutz 2 Jahre nach Herstellung haltbar	4,6	50 Wo. 25°C 2-3 % 50 Wo. 20°C 1-2 %		0	nein
Ocuguttæ tetracyclini 0.5 %	Lichtschutz, bei -20°C 6 Mon. haltb. 3 Tage nach Anbr. 7 Tage Kühlschrank	8,0	1 Tag 25°C 15 % 2 Tage 25°C 18,3 % 11 Tage 25°C 83 % 7 Tage 4°C 9,1 %		+++	ja

Tab. 8 Untersuchungen zur Haltbarkeit von Augentropfen-Rezepturen der FNA

- O keine Lichtempfindlichkeit
+ geringe Lichtempfindlichkeit
++ mittlere Lichtempfindlichkeit
+++ starke Lichtempfindlichkeit

x) pH nach Herstellung bestimmt

cini und Ocuguttæ prednisoloni et neomycini zeigen nach 1-jähriger Lagerung Braunfärbungen, die mit einer deutlichen Gehaltsabnahme des entsprechenden Corticosteroids einhergehen. Der Gehalt sinkt bei einer Lagertemperatur von 25°C um 10%, bei 20°C um 3-5%. Bei Kühlschranklagerung treten nur sehr geringe Verluste auf.

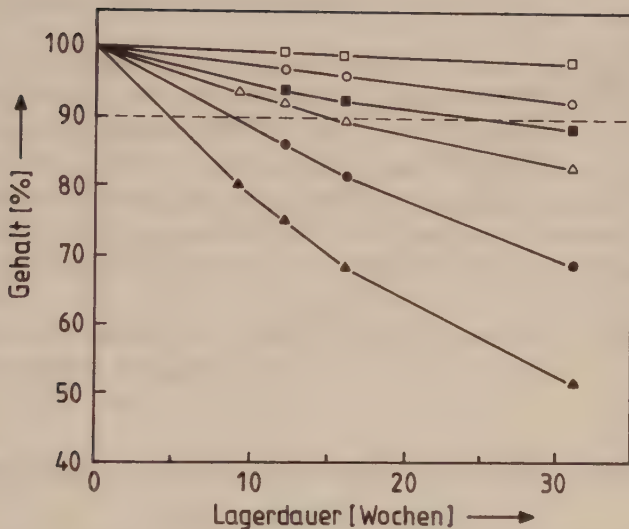


Abb. 30 Lagerstabilität von Chloramphenicol-Augentropfen FNA in Abhängigkeit von der Temperatur und dem pH-Wert der Rezeptur

-△- 25°C pH 7,2
 -○- 20°C pH 7,2
 -□- 4°C pH 7,2

-▲- 25°C pH 4,8
 -●- 20°C pH 4,8
 -■- 4°C pH 4,8

In Abb.30 sind die Gehaltsveränderungen von 2 verschiedenen Chloramphenicol-Zubereitungen nach 30 Wochen Lagerdauer dargestellt. Es handelt sich dabei um die in der zur Zeit aktuellen Ausgabe der FNA aufgeführten Augentropfen mit einem pH-Wert von 7,2 sowie um die in älteren Ausgaben enthaltene Rezeptur mit einem pH-Wert von 4,7, bei der auf den Zusatz von Borax verzichtet wurde. Aus der Darstellung geht hervor, daß die neue Rezeptur mit pH 7,2 eine wesentlich höhere Stabilität aufweist. Dabei entsprechen die Gehaltsverluste der bei 4°C eingelagerten Muster mit pH 4,7 ungefähr den bei 25°C eingelagerten Mustern mit pH 7,2. Bei den Mustern mit pH 7,2 werden bei Kühlschranklagerung 2-3% Abnahme nach 30 Wochen, bei einer Lagertemperatur von 25°C 10% Gehaltsverlust nach bereits 15 Wochen erreicht.

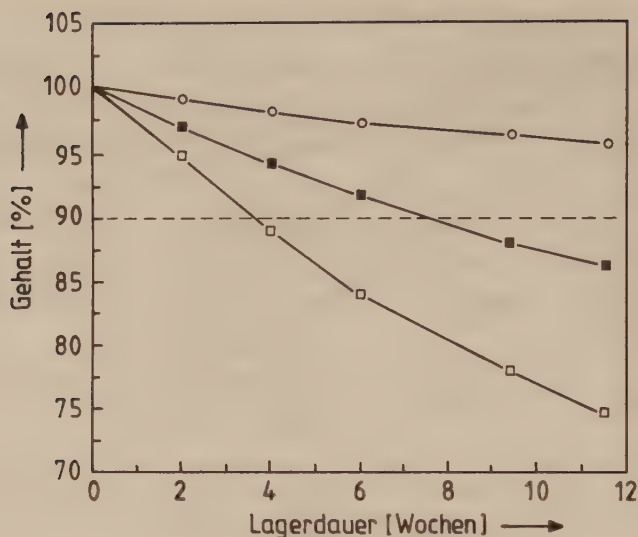


Abb. 31 Lagerstabilität von Paraoxon-Augentropfen FNA in Abhängigkeit von der Lagerdauer und -temperatur

-□- 25°C

-■- 20°C

-○- 4°C

Auch bei den Kombinationspräparaten mit Chloramphenicol als Bestandteil (Oculoguttae dexamethasoni et chloramphenicol et polymycini B und Oculoguttae prednisoloni et chloramphenicol) stellt von den untersuchten Wirkstoffen Chloramphenicol den haltbarkeitslimitierenden Faktor dar.

Während der Dexamethasonphosphat- bzw. Prednisolonphosphat-Gehalt nach 6-monatiger Lagerung bei 25°C im Rahmen der Fehlerbreite der Methode unverändert blieb, sank der entsprechende Chloramphenicolgehalt um 12,4 bis 14,4% ab. Der Polymyxin-Gehalt wurde nicht bestimmt.

Ein besonders deutlicher Gehaltsverlust tritt bei den Paraoxon-Augentropfen in Erscheinung. Nach 11,5 Wochen Lagerzeit in Braunglasbehältnissen ergeben sich Gehaltsabnahmen von 3% bei 4°C, 14,1% bei 20°C sowie 25,6% bei 25°C (Abb.31). Bei diesen Augentropfen spielt die Packmittelauswahl eine wesentliche Rolle (s. Kapitel B.V).

2.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Befunde der vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß bei der Bemessung der Haltbarkeitsangaben offenbar eine Sicherheitsspanne berücksichtigt wird. Die Ergebnisse der chemischen Stabilitätsprüfung lassen dabei im Einzelfall auch Verlängerungen der Haltbarkeitsfristen als möglich erscheinen. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß die vorliegenden Untersuchungen lediglich über einen Zeitraum von 6-12 Monaten geführt wurden.

Eine Verlängerung der Haltbarkeitsfristen trifft insbesondere für folgende Präparate zu:

Augentropfen mit einer Haltbarkeitsfrist von 2 Jahren

Die Lokalanästhetika-Augentropfen Oculoguttae lidocaini, -oxybuprocaini und -tetracaini sowie die Corticosteroid-Präparate Oculoguttae dexamethasoni und -prednisoloni werden durch die Haltbarkeitsangabe der FNA "2 Jahre nach Herstellung haltbar" zu einer Gruppe von stabilen Präparaten zusammengefaßt.

Unter diesen hydrolysegefährdeten Augentropfen besitzt insbesondere Lidocain eine ausgeprägte Stabilität auch bei neutralen pH-Werten. Die hohe Stabilität der Wirkstoffe in den weiteren Lokalanästhetika-Präparaten wird durch pH-Einstellung auf saure, dem Stabilitätsoptimum nahekommende pH-Werte gewährleistet.

Für die Corticosteroid-Ester Dexamethasonphosphat und Prednisolonphosphat stellt die Hydrolyse des Phosphatesters den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Abbaureaktion dar. Die pH-Werte der Zubereitungen bewegen sich mit pH 6-8 im Stabilitätsoptimum. Bei Raumtemperatur wurden in orientierenden Versuchen 5% Zersetzung nach 5 Jahren Lagerzeit bei Oculoguttae dexamethasoni gefunden (70). Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse kann ein ähnlich geringes Ausmaß der Zersetzung erwartet werden.

Augentropfen mit einer Haltbarkeitsfrist von weniger als 2 Jahren

Zu dieser Gruppe sind Augentropfen mit den Wirkstoffen Adrenalin, Antazolin/Naphazolin, Nitrofurazon, Phenylephrin und Physostigmin zu zählen. Auch hier scheint eine Verlängerung der Haltbarkeit aufgrund der Ergebnisse der chemischen Stabilitätsprüfung möglich.

Die vergleichsweise hohe Stabilität der Oculoguttae adrenalini et adrenaloni und -adrenalini et zinci sulfas ist in erster Linie durch die sauren pH-Werte, die dem Stabilitätsoptimum des Adrenalins nahekommen, bedingt. Redoxstabilisatoren bewirken eine zusätzliche Verbesserung der Stabilität, wie insbesondere am Beispiel der Oculoguttae adrenalini neutrales gezeigt werden kann.

Auch im Falle der Oculoguttae physostigmini ist die geringe Zersetzung durch pH-Stabilisierung und Verwendung von Redoxstabilisatoren (Na-EDTA und Na-pyrosulfit) zu erklären.

Bei den Oculoguttae phenylephrini ist nach 3 Monaten Aufbewahrung bei Raumtemperatur kein Gehaltsverlust feststellbar, auffallend ist hier eine Verfärbung der Lösung. Diese Farbänderung wird auf die Bildung von Oxidationsprodukten zurückgeführt, wobei unterschiedliche Angaben zur Korrelierbarkeit der Zersetzung und dem Grad der Verfärbung gemacht werden (71).

Die biologische Wirksamkeit von verfärbten Lösungen soll jedoch erhalten bleiben. Die Festlegung einer dreimonatigen Haltbarkeitsfrist durch die FNA wird wahrscheinlich in diesem Zusammenhang stehen, da Verfärbungen als qualitätsmindernde Faktoren bewertet werden (70).

Bei den Corticosteroid-Neomycinsulfat-Augentropfen fällt die gegenüber den jeweiligen Monopräparaten verminderte Stabilität mit 10% Verlust bei 25°C und 1 Jahr Lagerdauer auf. Für diese

kombinierten Augentropfen werden Inkompatibilitäten zwischen dem Corticosteroid und Neomycin beschrieben, die allerdings durch den Einsatz von Phosphatpuffer vermindert werden können (72). Inwieweit diese Inkompatibilität als Ursache für die beobachtete Instabilität in Frage kommt, bedarf weiterer Untersuchungen.

Für Neomycinlösungen wird zwar eine 1-jährige Haltbarkeit bei Raumtemperatur angegeben (73), die Stabilität dieses Wirkstoffes wurde in unseren Untersuchungen jedoch nicht bestimmt.

Augentropfen, deren Haltbarkeitsangaben mit eigenen Ergebnissen übereinstimmen

Bei den Chloramphenicol-Augentropfen pH 7,2 stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung im Prinzip mit den Angaben der FNA zur Haltbarkeit überein. Die von den FNA angegebenen 5 Monate Haltbarkeit sind - wenn man diese auf Raumtemperaturlagerung bezieht - im Zusammenhang mit Gehaltsgrenzen von 85-110% d. dekl. Gehaltes zu sehen (70).

Die vergleichsweise durchgeführte Stabilitätsprüfung von Augentropfen mit pH 4,7, die für diese Zubereitung eine deutlich schlechtere Stabilität ergab, steht im Gegensatz zu Literaturangaben (23). Darin wird eine pH-Unabhängigkeit der Amidhydrolyse des Chloramphenicols im pH-Bereich 2-7 beschrieben. Andere Autoren (29) fanden aber ebenfalls eine verminderte Stabilität bei pH 4,7. Bei den Chloramphenicol-Kombinationsaugentropfen begrenzt die oben beschriebene Chloramphenicol-Zersetzung die Haltbarkeit.

Paraoxon kann hydrolytisch zu p-Nitrophenol zersetzt werden. Die Haltbarkeit der Augentropfen wird von den FNA mit 1 Monat angegeben, andere Autoren begrenzen diese auf 2-4 Wochen (3). Bei Aufbewahrung dieses Präparates im Kühlschrank lassen unsere Ergebnisse auf eine höhere Haltbarkeit schließen. Unsere Befunde stimmen jedoch nicht mit Untersuchungen zu Paraoxon-Augentropfen FNA überein, in denen nach 200 Tagen Lagerung in Braunglas bei 22°C lediglich 3-4% Wirkstoffverlust festge-

stellt wurde (74). Die Stabilitätsspezifität der dort verwendeten spektroskopischen Analysenmethode erscheint fraglich. Da die Verbindung sehr lipophil ist, muß zur Vermeidung von ausgeprägten Sorptionsverlusten das Packmittel sorgfältig ausgewählt werden (s. Kap. B.V). Diese Imponderabilien berücksichtigt die FNA wahrscheinlich bei ihren Angaben zur Haltbarkeit.

Im Gegensatz dazu sollten bei den Tetracyclin-Augentropfen die Haltbarkeitsfristen verkürzt werden. Da diese Augentropfen tiefgefroren gelagert und nach dem Auftauen sofort vom Patienten angewendet werden, handelt es sich um eine Instabilität nach Anbruch, die in Kapitel B.IV diskutiert wird.

3. Stabilität von Augentropfen-Rezepturen des 2.AB-DDR

In die Untersuchungen wurden einige ausgewählte Rezepturen einbezogen, für die vom 2. AB-DDR relativ kurze Haltbarkeitsfristen vorgegeben werden. Die Untersuchungsdauer betrug abweichend vom allgemeinen Untersuchungsschema in der Regel 3 Monate.

3.1 Ergebnisse der Untersuchungen

Wie aus Tab.9 ersichtlich, konnten im Rahmen der Fehlerbreite der Methode bei den Atropin-, Neostigmin und Scopolamin-Augentropfen keine Gehaltseinbußen sowie organoleptisch wahrnehmbare Veränderungen festgestellt werden.

Die Physostigmin-Augentropfen hingegen zeigen Gehaltseinbußen in Braunglasbehältnissen von 9,8% nach 6-monatiger Einlagerung bei 25°C, gleichzeitig wird eine Verfärbung beobachtet.

Paraoxon-Augentropfen 2.AB-DDR zeigen neben einer Verfärbung nach 6 Wochen Einlagerung in Braunglasbehältnissen bei 25°C eine Gehaltsabnahme von 13,2%.

Name der Rezeptur 2. AB-DDR	Hinweise zur Haltbarkeit und Lagerung 2. AB-DDR	pH ⁰	Stabilität nach eigener Untersuchung Lagerdauer	Stabilität nach Gehaltsverlust	Photoinstabilität	Verfärbung
Atropin-AT 1 %	vor Licht geschützt höchstens 6 Monate	4,7	3 Monate 25°C	< 1 %	0	nein
Neostigmin-AT 1 %	vor Licht geschützt höchstens 3 Monate	5,5	3 Monate 25°C	< 1 %	0	nein
Paraoxon-AT 0,015 %	vor Licht geschützt höchstens 2 Monate	4,6	6 Wochen 25°C	13,2 %	nicht durchge.	ja
Physostigmin-AT 0,5 % *	vor Licht geschützt höchst. 1 Mon., kühl	5,8	6 Monate 25°C	9,8 %	++	ja
Scopolamin-AT 0,3 %	vor Licht geschützt höchstens 3 Monate	5,0	3 Monate 25°C	< 1 %	0	nein

Tab. 9 Untersuchungen zur Haltbarkeit von Augentropfen-Rezepturen des 2. AB-DDR

0 keine Lichtempfindlichkeit
 + geringe Lichtempfindlichkeit
 ++ mittlere Lichtempfindlichkeit
 +++ starke Lichtempfindlichkeit

* in Braunglasgläsern aufbewahrt
 x) nach Herstellung bestimmt

3.2 Diskussion der Ergebnisse

Auch für die Atropinsulfat-Augentropfen 2. AB-DDR ist wie für das entsprechende DAC/NRF-Präparat eine hohe Stabilität feststellbar.

Die saure Reaktion des Wirkstoffs in Lösung, die auch bei den Neostigmin- und Scopolamin-Augentropfen eintritt, erklärt die hohe Stabilität dieser Präparate. Die angegebenen Haltbarkeitszeiten von 3-6 Monaten könnten aufgrund der vorliegenden Befunde deutlich ausgeweitet werden.

Die Physostigmin-Augentropfen 2. AB-DDR sind wesentlich instabiler als die entsprechenden Zubereitungen des NRF und der FNA. Dieses Stabilitätsverhalten kann möglicherweise auf den relativ hohen pH-Wert von 5,8 sowie auf das Fehlen von Redoxstabilisatoren zurückzuführen sein. Für das von uns verwendete Packmittel Braunglas konnte der beschriebene Stabilitätsmin-

dernde Einfluß bestätigt werden (16). Da sich andererseits bei Kühlschranklagerung des Präparates nur geringe Verluste ergaben, könnte die Haltbarkeitsfrist des 2.AB-DDR trotzdem ausgedehnt werden. Eine zusätzliche Gehaltsabnahme nach Anbruch sowie die bereits nach kurzer Lagerdauer auftretende Verfärbung sind zu berücksichtigen.

Die bei den Paraoxon-Augentropfen 2.AB-DDR festgestellten Gehaltseinbußen liegen in der Größenordnung der ähnlich zusammengesetzten FNA-Rezeptur. Die im 2.AB-DDR aufgeführte Haltbarkeit von 2 Monaten ist jedoch nur bei einer Kühlschranklagerung zu gewährleisten und bedarf ansonsten einer Überprüfung. Ein deutlicher Hinweis bei der Packmittelauswahl zur Vermeidung von Sorptionsverlusten erscheint zudem notwendig (Kapitel B.V).

4. Schlußfolgerungen für die Ausarbeitung von Haltbarkeitsfristen von Rezeptur-Augenarzneimitteln

Chemische Stabilität und Haltbarkeitsfrist

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Notwendigkeit von detaillierten Stabilitätsuntersuchungen für Augentropfenzubereitungen, da die Angaben der Arzneibücher bzw. Formularen zur Haltbarkeit, soweit vorhanden, überwiegend nur orientierenden Charakter aufweisen. Für manche der untersuchten Präparate könnte aufgrund unserer Befunde der angegebene Haltbarkeitszeitraum ausgedehnt werden. Offensichtlich wird bei der Bemessung der Haltbarkeitsfristen den Sicherheitsaspekten auch durch Angabe relativ kurzer Verfallszeiten Rechnung getragen. Die Befunde für die Chloramphenicol-, Paraoxon- und Tetracyclin-Augentropfen zeigen jedoch, daß bei diesen besonders instabilen Zubereitungen auch kürzere Haltbarkeitsfristen als bisher angegeben erforderlich sein können.

Bei einigen Zubereitungen kommt es zu organoleptisch wahrnehmbaren Veränderungen durch entstehende Zersetzungsprodukte, die aber nicht immer mit Gehaltsverlusten einhergehen. Solche Veränderungen, welche im allgemeinen die Verkehrsfähigkeit dieser Augentropfenpräparate ausschließen, sind bei der Festlegung von Haltbarkeitsfristen zu berücksichtigen.

Bei der defekturemäßigen Herstellung von stabilen Augentropfen sollte die Haltbarkeit auf maximal 3 Jahre beschränkt werden, auch wenn im Einzelfall aus den Ergebnissen der Stabilitätsprüfung längere Haltbarkeitsfristen abgeleitet werden könnten. Dabei sollte u.a. berücksichtigt werden, daß sich insbesondere bei diesen vergleichsweise langen Lagerzeiten Fehler der Lagerhaltung negativ auf die Stabilität auswirken können. Ferner ist die zunehmende Beeinträchtigung der mikrobiellen Stabilität während einer längeren Lagerung gerade bei der defekturemäßigen Herstellung nicht auszuschließen.

Welche Bedeutung haben Schutzlagerungen für defekturemäßig hergestellte Augentropfen?

Wie aus Tab. 10 ersichtlich, kann die Haltbarkeit insbesondere von instabilen Rezeptur-Augentropfen durch Kühlschranklagerung wesentlich verbessert werden. Bei einer Kühlschranklagerung sind nur vergleichsweise geringe Gehaltsverluste festzustellen, während bei höheren Temperaturen die Zersetzung beträchtlich ansteigt. Eine Temperaturerhöhung auf 20°C bewirkt dabei eine 4- bis 6-fache Beschleunigung der Zersetzungsrate, bei einer Lagertemperatur von 25°C kommt es zu einer weiteren Verdopplung bis Verdreifachung.

Durch Schutzlagerung im Kühlschrank bietet sich dem Apotheker in Ausnahmefällen die Möglichkeit, instabile Augentropfen im Rahmen der Defektur herzustellen und über kurze Zeiträume aufzubewahren.

Eine Kühlschrank-Lagerung erscheint bei diesen Zubereitungen schon deshalb als notwendig, da zusätzliche Beeinträchtigungen der Stabilität dieser Augentropfen während der Anwendung durch den Patienten infolge Sauerstoff-, Licht- und Temperaturein-

Name der Rezeptur-Augentropfen	Lagerdauer	Gehaltsverlust		
		4°C	20°C	25°C
Oculogtt. adrenalini neutrales FNA	6 Monate	4,0%	10,0%	31,3%
Neutrale Epinephrin AT DAC	3 Monate	< 1%	6,4%	14,9%
Chloramphenicol AT DAC	30 Wochen	2,0%	8,0	18,1
Oculogtt. dexamethasoni et. neo FNA	1 Jahr	< 0,5%	3-4%	10%
Oculogtt. prednisoloni et neo. FNA	1 Jahr	< 0,5%	4-5%	10%
Oculogtt. indometacini FNA	30 Tage	3%	15%	28%
Oculogtt. paraoxoni FNA	11,5 Wochen	3%	14,1%	25,6%

Tab. 10 Temperaturabhängigkeit der Stabilität von verschiedenen Rezeptur-Augentropfen

flüssen anzunehmen sind. Dabei muß davon ausgegangen werden, daß in solchen Fällen die Präparate bereits zum Zeitpunkt der Abgabe an den Patienten in Abhängigkeit von der Lagerdauer und -temperatur nicht mehr den vollen Wirkstoffgehalt besitzen können.

Die teilweise erhebliche Beeinträchtigung der Haltbarkeit von instabilen Augentropfen bei einer Aufbewahrung bei 25°C macht auch beim Patienten eine entsprechende Schutzlagerung der ungeöffneten Behältnisse erforderlich. Bei einigen besonders instabilen Zubereitungen kann dabei die Notwendigkeit einer Verkürzung der allgemeinen 6-Wochenfrist des Arzneibuches bestehen.

III. Vergleichende Untersuchung der Sicherheit offener Verfalldaten bei Augenarzneimitteln

Nach dem zweiten Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16.8.1986, das am 1.2.1987 in Kraft getreten ist, gehört die offene Angabe des Verfalldatums zu den obligatorischen Kennzeichnungsvorschriften für Fertigarzneimittel.

Für früher zugelassene Fertigarzneimittel bestehen jedoch Übergangsregelungen. Infolgedessen sind Augentropfen-Fertigarzneimittel, die eine Haltbarkeit von mehr als 3 Jahren aufweisen, derzeit noch ohne offen deklariertes Verfalldatum im Handel.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es zu überprüfen, ob Verfalldaten eine echte Grenze der Haltbarkeit darstellen und inwieweit Haltbarkeitsreserven, die bei der Festlegung dieser Daten eingeräumt werden, zur Arzneimittelsicherheit beitragen können.

Außerdem sollten die Angaben der Hersteller zur Haltbarkeit mit den zum Verfalldatum nachweisbaren Wirkstoffgehalten vergleichend untersucht werden.

Als Kriterium der Haltbarkeit wurde in erster Linie das Erreichen der 90%-Grenze des Gehaltes betrachtet. Weitere Aspekte der Haltbarkeit, wie Anwesenheit von Abbauprodukten und Veränderung von organoleptisch wahrnehmbaren Eigenschaften, wurden in die Versuche einbezogen.

Bei stabilitätsgefährdeten Präparaten werden häufig Stabilitätszuschläge eingesetzt. Ihre Notwendigkeit und Höhe ist zu begründen (76). Stabilitätszuschläge von mehr als 10% dürfen nicht eingesetzt werden, wenn dadurch die Stabilität des Arzneimittels über eine Laufzeit von 3 Jahren hinaus verlängert wird (76). Ein weiteres Ziel der Untersuchungen war es deshalb, die Verwendungshäufigkeit und Höhe solcher Stabilitätszuschläge festzustellen.

Außerdem sollten die von den Herstellern angegebenen Lagerungsbedingungen, insbesondere Schutzlagerungen, auf ihre Notwendigkeit hin überprüft werden.

Die Muster wurden überwiegend von der pharmazeutischen Industrie bezogen. In einigen Fällen überließen uns Krankenhausapotheken, der pharmazeutische Großhandel sowie Offizinapotheken ausgemusterte, verfallene oder kurz vor dem Verfall stehende Augentropfen. Damit stand ein breites Spektrum von Präparaten mit unterschiedlichem Alter zur Verfügung.

Der Wirkstoffgehalt wurde mit stabilitätsspezifischen HPLC-Verfahren bestimmt, ferner wurden der pH-Wert gemessen sowie organoleptisch wahrnehmbare Veränderungen festgestellt.

Um Aussagen über das Ausmaß der Zersetzung während einer Einlagerung machen zu können, wurden verschiedene Muster zudem unter definierten Temperaturbedingungen aufbewahrt.

Zur Bestätigung der Ergebnisse bei Mustern mit auffallend niedrigen Wirkstoffgehalten wurden Nachuntersuchungen durchgeführt.

Die Auflistung der Untersuchungsergebnisse orientierte sich an der Wirkstoffeinteilung der Roten Liste.

Die Herstellerangaben zur Haltbarkeit und das Herstellungsdatum wurden aus Schwendinger, Schaaf, Marschall: "Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel" (141) entnommen. Bei Präparaten ohne offen deklariertes Verfalldatum - viele Untersuchungen waren bereits vor Inkrafttreten des Änderungsgesetzes abgeschlossen - wurde die Lagerdauer aufgrund der Chargenschlüssel ermittelt.

In dieser Untersuchung wird ein Fertigarzneimittel mit einem Großbuchstaben gekennzeichnet. Zur Untersuchung von Chargen des gleichen Fertigarzneimittels dienen arabische Ziffern.

1. Stabilität von Augentropfen der Wirkstoffgruppe Lokal-anästhetika

Die Untersuchungen wurden an Oxybuprocain und Proxymetacain in Augentropfen-Fertigarzneimitteln durchgeführt.

1.1 Oxybuprocain-HCl-Augentropfen

Wie aus Tab.11 hervorgeht, kommt es nach einer 1-jährigen Lagerung bei 20°C zu geringen Gehaltseinbußen von 0,8-4,1%. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war bei den Mustern A 1 und A 2 das Verfalldatum bereits überschritten, die Restgehalte liegen mit 96,5 bzw. 99,2% deutlich über der 90%-Grenze. Das inzwischen in einem Polyethylen-Behältnis verpackte neue Muster A 3 weist einen pH-Wert von 4,2 auf. Der Wirkstoffgehalt liegt deutlich über 100%.

Bei Präparat B 1 sinkt der Gehalt nach 1-jähriger Lagerung um 4,1% auf 97,0% ab.

In Tab.12 sind die Restgehalte von Kombinationsaugentropfen in Abhängigkeit von der Zeit bis zum Erreichen des Verfalldatums dargestellt. Daraus wird ersichtlich, daß mit zunehmendem Alter der Präparate der Gehalt deutlich absinkt. Das Präparat B 1 mit einer Restlaufzeit von 17 Monaten weist einen Gehalt von 101,1% auf, das Präparat B 2, bei dem das Verfalldatum erreicht wurde, einen von 97,1%. Für das bereits 4 Jahre verfallene Präparat B 3 gleicher Zusammensetzung konnte nur noch ein Restgehalt von 83,2% ermittelt werden.

Präparat	Behältnis	G e h a l t (% d. Deklar.)			pH	Monate vor oder nach Verfall*
		Lagerbeginn	nach 1 Jahr Lagerung	Abnahme		
A 1	Retro rot	98,7	96,5	1,2	4,5	10 verfallen
A 2	Retro rot	100,0	99,2	0,8	4,3	4 verfallen
A 3	PE	104,3	----	---	4,2	2
B 1	PE	101,1	96,0	1,0	4,7	5

Tab. 11 Gehaltsveränderungen von Oxybuprocain-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach 1-jähriger Lagerung bei 20°C

* bezieht sich auf Restgehalte nach 1-jähriger Lagerung

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Retro rot = Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
B 2	PE	2 Jahre	0,4	101,1	4,8	17
B 3	PE	2 Jahre	0,4	97,1	4,8	0
B 4	PE	2 Jahre	0,4	83,2	4,6	4 Jahre verf
C 1	PE	2 Jahre	0,4	108,5	5,3	3
C 2	PE	2 Jahre	0,4	97,0	4,9	4 Jahre verf

Tab. 12 Wirkstoffgehalte von Oxybuprocain-Augentropfen
(Kombinationsaugentropfen) in Abhängigkeit von
den Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

1.2 Proxymetacain-HCl-Augentropfen

Nach 62-wöchiger Einlagerung von 3 verschiedenen Präparaten bei 20°C (Tab.13) werden Gehaltsabnahmen zwischen 5 und 7,6% ermittelt. Die Restgehalte der zum 2. Untersuchungszeitpunkt verfallenen Präparate liegen dabei knapp unter der 90%-Grenze. Lediglich bei dem bei 4°C eingelagerten Muster des Präparates B war nur ein geringer Gehaltsverlust von 1% nachzuweisen. Das in dicht verschlossenen Braunglasbehältnissen in den Handel kommende Präparat B weist keine Verfärbungen auf. Bei den in Kunststoffbehältnissen abgefüllten Präparaten A und C finden sich deutliche Rotfärbungen. Die pH-Werte liegen in einem Bereich von 3,8-4,6.

Die beobachteten Verfärbungen führen im jeweiligen Hochdruckflüssigkeitschromatogramm zum Auftreten weiterer Substanzpeaks, im UV/VIS-Spektrum zeigen sich in einem Wellenlängenbereich von 360 bis 460 nm Zunahmen der Restabsorption.

In Tab.14 sind die Gehaltsveränderungen nach bestimmten Zeitabständen und die verbleibenden Restlaufzeiten aufgeführt. Aus der Darstellung geht hervor, daß die Präparate bei Restlaufzeiten zwischen 3 bis 6 Monaten Gehalte von 92,4 bis 95,8% aufweisen, während zum Verfalldatum die 90%-Grenze mit einer Gehaltsreserve von 0,5 bis 3% erreicht wird. In Abhängigkeit

von der Restlaufzeit sinken die Gehalte nach Überschreiten des Verfalldatums auf Werte unter 90%.

Bei einer frisch bezogenen Charge des Präparates C wiesen die Muster mit einer Restlaufzeit von 7 Monaten Restgehalte von 88% bei gleichzeitiger Rotfärbung auf. Bei dieser Charge wurde die Verpackung auf ein neues Polyethylenbehältnis umgestellt.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Verfärbung
			Abnahme (%)	% der De- klaration		
A 20°C	PE	1 Jahr	7,6	87,7	4,6	+
B 20°C	Braunglas	k. Angabe	5,7	90,1	4,5	-
B 4°C	Braunglas	k. Angabe	1,0	94,8	4,5	-
C 20°C	PE	2 Jahre	5,0	88,8	3,8	+

Tab. 13 Gehaltsabnahmen von Proxymetacain-Augentropfen
(Fertigarzneimittel) nach einer 62-wöchigen
Einlagerung bei 20 bzw. 4°C

+ Rotfärbung beobachtbar

- keine Verfärbung nachweisbar

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	W i r k s t o f f g e h a l t e					
	Monate vor Verfall	Gehalt (%)	Monate nach Verfall	Gehalt (%)	Monate nach Verfall	Gehalt (%)
A	3	95,3	6	89,0	11	87,7
B	6	95,8	0	92,9	3	91,6
C	5	92,4	0	90,2	5	88,8

Tab. 14 Wirkstoffgehalte von Proxymetacain-Augentropfen
(Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von den
Verfallsangaben

1.3 Diskussion der Ergebnisse

Oxybuprocain-Augentropfen

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, weisen die Präparate teilweise auch nach dem Überschreiten des Verfalldatums Restgehalte von über 95% auf. Das angegebene Verfalldatum beinhaltet eine deutliche Sicherheitsreserve.

Die pH-Werte der Zubereitungen liegen im Stabilitätsoptimum der Substanz. Die von den Herstellern angegebenen Laufzeiten von 2 Jahren könnten aufgrund der Untersuchungsergebnisse ausgedehnt werden.

Proxymetacain-Fertigarzneimittel

Im Gegensatz dazu wird bei den Proxymetacain-Augentropfen zum Zeitpunkt des Verfalls die 90%-Grenze mit geringer Gehaltsreserve erreicht. Die Notwendigkeit eines offenen Verfalldatums als Beitrag zur Arzneimittelsicherheit kann aus den Untersuchungsergebnissen abgeleitet werden.

Das Ausmaß der Verfärbung tritt besonders deutlich in Abhängigkeit vom verwendeten Packmittel in Erscheinung und ist pH-unabhängig. Dabei treten nur geringe Gehaltsabnahmen auf. Die vom Hersteller des Präparates B vorgenommene Stickstoffbegasung in Kombination mit einer sauerstoffdichten Verpackung in Braunglasbehältnissen verhindert offensichtlich das Auftreten der Rotfärbung. Die Abpackung in Plastbehältnissen begünstigt wahrscheinlich aufgrund der Sauerstoffdurchlässigkeit des Materials jedoch eine solche Verfärbung, deren Intensität dann häufig mit dem Zersetzungsgrad der Augentropfen übereinstimmt. Die Farbänderung wird auf die oxidative Zersetzung der Substanz zurückgeführt (3); über die toxikologische Bedeutung der Abbauprodukte ist nichts bekannt. Der Hersteller des Präparates A weist aber in seinem Beipackzettel darauf hin, daß gefärbte Lösungen nicht mehr zu verwenden seien. Die stärksten Verfärbungen findet man unabhängig vom Alter der Augentropfen beim Präparat C, selbst bei neu erhaltenen Chargen mit langer Restlaufzeit ist eine solche bereits zu erkennen. Der Hersteller gibt für dieses

Präparat, das offensichtlich Qualitätsmängel aufweist, mit 2 Jahren die längste Haltbarkeit an. Die beste pharmazeutische Qualität weist das Präparat B auf, eine Herstellerangabe zur Laufzeit wird jedoch nicht deklariert.

Die Befunde der vorliegenden Untersuchungen lassen eine 1- bis 2-jährige Haltbarkeit bei 20°C als möglich erscheinen, wobei die häufig auftretende Verfärbung als weiteres Kriterium bei der Bemessung der Haltbarkeitsfristen berücksichtigt werden sollte.

2. Stabilität von Antibiotika in Augentropfen

Zu dieser therapeutisch häufig eingesetzten Wirkstoffgruppe gehören das Azidamphenicol, das Chloramphenicol sowie das Chloramphenicol-3-hemisuccinat.

2.1 Azidamphenicol-Augentropfen

Befunde der Untersuchungen

In Tab.15 sind die Wirkstoffgehalte der untersuchten Präparate aufgeführt. Nach 1-jähriger Lagerung bei 20°C sinkt der Gehalt um 0,7-1,5% ab. Im jeweiligen Chromatogramm ist das Zersetzungsprodukt 2-Amino-1-(4-nitrophenyl)-propan-1,3-diol (AMPD) zu erkennen. Der in der Tabelle angegebene prozentuale Anteil an Zersetzungsprodukt ist mit dem Alter der Präparate korrelierbar. Für die beiden Fertigarzneimittel wurde ein pH-Wert von 7,0 gemessen.

Präparat	Behältnis	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	Gehalt (% der Deklaration) Lagerbeginn	nach 1 Jahr Lagerung	Abnahme	Abbauprodukt ¹⁾	Monate vor* oder nach dem Verfall
A 1	Sano ^R	3 Jahre	----	101,0	---	3,5	8
A 2	Sano ^R	3 Jahre	99,2	98,5	0,7	3,97	8
A 3	Sano ^R	3 Jahre	95,6	----	---	---	3 verfallen
B 1	PE	k. Angabe	104,2	102,7	1,5	2,5	17
B 2	PE	k. Angabe	102,0	100,8	1,2	6,95	10 verfallen

Tab. 15 Gehaltsveränderungen von Azidamphenicol-Augentropfen 1% (Fertigarzneimittel) nach 1-jähriger Lagerung bei 20°C

* bezieht sich auf Restgehalte nach 1-jähriger Lagerung

1) prozentualer Anteil vom Hauptprodukt

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Sano^R = Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk

Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorangegangenen Untersuchungen beweisen, besitzt das Chloramphenicol-Analogon Azidamphenicol eine weitaus höhere Stabilität als das Chloramphenicol. Durch den Austausch der Dichloracetamidogruppe gegen einen Azidoessigsäurerest wird offensichtlich eine wesentliche Verbesserung der Haltbarkeit erzielt.

Dies ist an dem sehr geringen Abbau nach 1-jähriger Lagerung und den hohen Restgehalten zu erkennen. Die von beiden Herstellern angegebene Haltbarkeit von 3 Jahren könnte aufgrund der hohen Stabilität der Substanz sicherlich auf 5 Jahre verlängert werden. Insofern besitzt das deklarierte Verfalldatum nur eine geringe Aussagekraft bezüglich der Haltbarkeitsfrist.

2.2 Chloramphenicol-Augentropfen

2.2.1 Stabilität von Fertigarzneimitteln

Tabelle 16 läßt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Handelspräparaten erkennen. Aus einem repräsentativen Musterquerschnitt ergeben sich für das Präparat A Stabilitätszuschläge von ungefähr 30%, für das Präparat B jedoch nur von 4%.

Deutliche Unterschiede sind auch in den pH-Werten erkennbar. Präparat A weist einen pH-Wert von 7,2 auf, für das Präparat B beträgt dieser 4,7. Der Hersteller von Präparat A gibt eine Haltbarkeit von 2 Jahren bei einer Lagerung von nicht über 20°C an. Für das Präparat B hingegen wird eine Schutzlagerung von nicht über 8°C vorgeschrieben, die Haltbarkeit beläuft sich dann auf 2,5 Jahre.

Aus Tab.17 gehen die Gehaltsveränderungen in Abhängigkeit von der Temperatur und Lagerzeit hervor. Während die Muster des Präparates A in allen Fällen bei Einhaltung der vorgeschriebenen Lagerungsbedingungen auch zum Verfallszeitpunkt Restgehalte von mehr als 90% aufweisen, finden sich beim Präparat B teilweise erhebliche Mindergehalte. Hier wird zum Verfalldatum auch bei Kühlschranklagerung die 90%-Grenze mit Wirkstoffgehalten von 86,7% (B 2) bzw. 87,4% (B 1) unterschritten. Lediglich im Fall des Musters B 3 beläuft sich der Gehalt auf 91,8% bei einer Restlaufzeit von 12 Monaten.

Ein Absinken des Gehaltes unter die 90%-Grenze wird auch bei Mustern des Präparates A beobachtet, sofern diese entgegen den Lagerungshinweisen bei 25°C eingelagert werden.

Abb.32 kann man entnehmen, daß auch relativ neue Muster Anteile an Zersetzungsprodukt aufweisen. Während bei dem Muster 1 des Präparates A der unzersetzte Anteil an Wirkstoff über 90% liegt, ist dieser bei der früher hergestellten Charge bereits bei Erhalt bei 81% entsprechend 19% an Zersetzungsprodukt. Auch das Präparat B weist bereits 16% Zersetzung auf. Im Verlauf der Lagerung nimmt der Anteil an Zersetzungsprodukt bei allen Chargen zu.

Präparat	Behältnis	Gehalt (%)	pH-Wert	Stabilitätszuschlag	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	Lagerungshinweise
A	PE	0,4	7,2	30±3 (%)	2 Jahre	nicht über 20°C lagern
B	PE	0,6	4,7	4±1,5 (%)	2,5 Jahre	nicht über 8°C lagern

Tab. 16 Übersicht über die beiden Chloramphenicol-Augentropfen (Fertigarzneimittel)

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Lager-temp.	Wirkstoffgehalt (% d. Dekl.)			
		Monate vor Verfall	Gehalt (%)	Monate vor Verfall	Gehalt (%)
A 1	4°C	4	115,2	2	113,2
A 1	20°C	4	101,7	2	95,2
A 1	25°C	4	87,6	2	74,2
A 2	20°C	3	92,9	0	94,6
A 3	20°C	7	108,4	-	-
A 3	25°C	7	94,6	-	-
B 1	4°C	4	89,4	2	87,4
B 1	20°C	4	77,9	2	68,9
B 1	25°C	4	63,1	2	51,6
B 2	4°C	3	84,2	0	86,7
B 2	20°C	3	67,9	0	66,1
B 3	4°C	12	91,8	-	-
B 3	20°C	12	83,4	-	-

Tab. 17 Wirkstoffgehalte von Chloramphenicol-Augentropfen in Abhängigkeit von Verfallsangaben und der Lagertemperatur

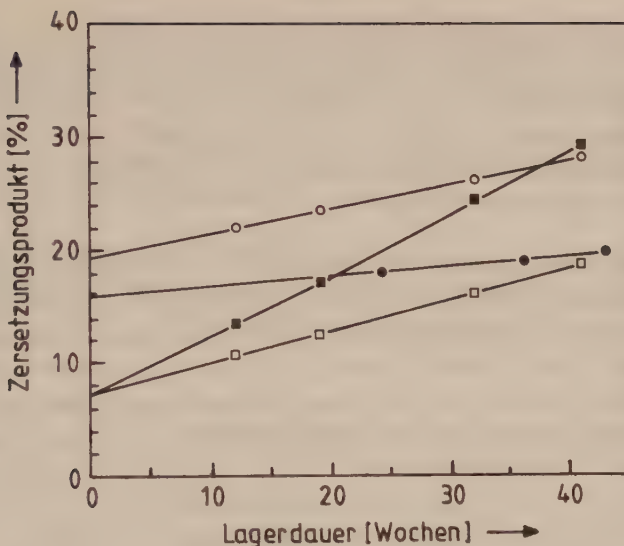


Abb. 32 Gehaltzunahme des Zersetzungsproduktes AMPD bei verschiedenen Chloramphenicol-Augentropfen-Fertigarzneimitteln in Abhängigkeit von der Lagerdauer

-□- Präparat A 1 20°C -○- Präparat A 2 20°C
 -■- Präparat A 1 25°C -●- Präparat B 2 4°C

2.2.2 Einflußfaktoren auf die Stabilität von Chloramphenicol in Augentropfen

Wie die Untersuchungen zur Stabilität von Chloramphenicol-Augentropfen-Fertigarzneimitteln ergaben, treten besonders deutlich Instabilitäten in Abhängigkeit vom pH-Wert sowie der Lagertemperatur in Erscheinung.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen

Zur Ermittlung stabilitätsmindernder Einflüsse und mit dem Ziel einer Wirkstoffstabilisierung wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen verschiedene Augentropfen-Rezepturen angefertigt.

Ausgehend von folgender Grundrezeptur:

Chloramphenicol 0,25
Natriumchlorid 0,87
Phenylquecksilberborat 0,002
Wasser für Injektionszwecke ... ad 100,0

wurden Variationen des pH-Wertes, Einfluß von Puffersubstanzen sowie Zusatz von hydrophilen Lösungsmitteln auf ihren stabilitätsmindernden Effekt untersucht (Tab.18).

Charge	pH-Wert	Variationen der Ausgangsrezeptur
1	6,5	Ausgangsrezeptur
2	7,2	wie 1, Zusatz von 0,1N-Natronlauge
3	5,5	wie 1, Zusatz von 0,1N-Salzsäure
4	4,7	wie 1, Zusatz von 0,1N-Salzsäure
5	7,2	wie 1, Phosphatpuffer 7,2 gegen NaCl ausgetauscht
6	6,9	wie 5, Austausch von Wasser durch 10% Propylenglykol
7	6,0	wie 5, Austausch von Wasser durch 10% Glycerol
8	7,2	wie 7, Zusatz von 0,1N-Natronlauge
9	4,7	wie 1, Phosphatpuffer 4,9 gegen NaCl ausgetauscht
10	6,5	wie 1, NaCl gegen Boraxpuffer ausgetauscht
11	7,2	wie 2, Zusatz von Hydroxypropylmethylcellul. 6000 0,1%
12	7,2	wie 2, Zusatz von Methylcellulose MH 400 0,5%
13	7,2	wie 2, Zusatz von Polyvinylpyrrolidon 25 10%
14	7,2	wie 2, Zusatz von Polyvinylalkohol 40/88 1,5%

Tab. 18 Übersicht der Chloramphenicol-Augentropfen-Rezepturen

In einem zweiten Versuchsansatz sollte anhand weiterer Variationen der Grundrezeptur der Einfluß von viskositätserhöhenden Substanzen ermittelt werden.

Um die Zersetzung des Chloramphenicols über einen Zeitraum von 22 Wochen zu verfolgen, wurden die zu prüfenden Muster bei 25°C eingelagert.

Rezept.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Gehalt%	84,9	85,5	78,3	69,9	80,4	82,4	75,6	80,6	65,7	84,9	86,4	86,2	85,9	83,2

Tab. 19 Wirkstoffgehalte nach 22-wöchiger Einlagerung bei 25°C der verschiedenen Chloramphenicol-Augentropfen-Rezepturen

Aus der Tabelle 19 wird ersichtlich, daß die Restgehalte in einem Bereich zwischen 65,7 und 86,4% liegen. Besonders hohe Zersetzungsraten findet man bei den Chargen 3, 4, 7 und 9, während bei den Chargen 1, 2 sowie 10 bis 13 nur geringfügige Abweichungen untereinander bei vergleichsweise geringer Zersetzungsrate feststellbar sind.

2.2.3 Stabilität von Chloramphenicol in Kombinations-Augentropfen-Präparaten

Tab.20 kann man entnehmen, daß bei 2 verschiedenen Mustern des Chloramphenicol-Prednisolonphosphat-Kombinationspräparates zum Verfallszeitpunkt Restgehalte von ungefähr 76% aufgefunden wurden.

Bei Muster 1 wird die Temperaturabhängigkeit der Zersetzung besonders deutlich: Das bei 25°C eingelagerte Muster weist eine höhere Zersetzung als das bei 20°C aufbewahrte auf. Der Gehalt zum Verfalldatum beträgt hier nur 68,0%.

Der Prednisolonphosphat-Gehalt beträgt bei allen Mustern 123-124%. Auch im Verlauf der 5-monatigen Lagerung konnte keine Gehaltsveränderung dieses Inhaltsstoffes beobachtet werden. Der pH-Wert der untersuchten Zubereitungen lag bei 6,6.

Auch bei einem weiteren Chloramphenicol-Kombinationspräparat wurden Mindergehalte gefunden (Tab.21). Das Muster mit einer Restlaufzeit von 2 Monaten wies lediglich 79,3% auf. Die Augentropfen enthalten als zweiten Inhaltsstoff Dexamethasonphosphat. In einer Gehaltsbestimmung konnten 100% Gehalt nachgewiesen werden. Der Hersteller gibt für dieses Präparat 2 Jahre Haltbarkeit an.

Präparat	Temperatur	Gehalt an Chloramphenicol (%)			Gehalt an Prednisolonphosphat (%)
		2 Mo vor Verfall	zum Verfall	3 Mo nach Verfall	
A 1	20°C	79,1	76,4	74,1	124,3
A 1	25°C	--	68,0	--	123,6
A 2	*	--	75,7	--	124,2

Tab. 20 Gehaltsveränderungen von Chloramphenicol-Prednisolon-Augentropfen in Abhängigkeit von Verfallsangaben und Lagertemperatur

* nach dem Erhalt sofort analysiert

Präparat	Behältnis	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der Deklaration		
A 1	PE	2 Jahre	0,5	86,0	6,6	5
A 2	PE	2 Jahre	0,5	79,3	6,6	2

Tab. 21 Wirkstoffgehalte von Chloramphenicol in Chloramphenicol-Dexamethasonphosphat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von den Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

2.2.4 Diskussion der Ergebnisse

Stabilität in Chloramphenicol-Augentropfen-Fertigarzneimitteln

Aus den vorangegangenen Untersuchungen kann auf eine erhebliche Instabilität von Chloramphenicol auch in Fertigarzneimitteln geschlossen werden. Dabei kommt der Einstellung des pH-Wertes eine wesentliche Bedeutung zu: Präparate mit pH 7,2 zeigen eine deutlich höhere Stabilität als Zubereitungen mit pH 4,7.

Unter den Monopräparaten weist das Präparat A mit einem pH-Wert von 7,2 eine deutlich geringere Zersetzung als Präparat B auf. Nur durch Verwendung eines 30%-igen Stabilitätzuschlages gelingt es auch im Falle des Präparates A, Restgehalte von über 90% zum Verfalldatum und damit die angegebene 2-jährige

Haltbarkeit zu gewährleisten. Zusätzlich muß die vorgeschriebene Schutzlagerung 'Nicht über 20°C lagern' beachtet werden. Muster des Präparates B weisen trotz des 40%-igen Stabilitätzuschlages und trotz Einhaltung der vorgeschriebenen Kühl-schranklagerung überwiegend Gehalte von weniger als 90% auf. Gerade wegen der Notwendigkeit einer solchen Schutzlagerung und der festgestellten Mindergehalte bedarf die vom Hersteller angegebene 2,5-jährige Haltbarkeitsfrist einer Überprüfung, da sich insbesondere bei diesem Präparat Fehler der Lagerhaltung negativ auf die Stabilität auswirken können.

Bei den Kombinations-Augentropfen treten Instabilitäten des Chloramphenicols ebenfalls in Erscheinung. Der Wirkstoffgehalt liegt unter 86%; diese Augentropfen entsprechen nicht den gesetzlichen Ansprüchen. Die in einem Fall angegebene 2-jährige Laufzeit ist deshalb zu überprüfen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stimmen teilweise mit Befunden anderer Autoren überein, in denen Stabilitätzuschläge von 10-25% bei derartigen Augentropfen des amerikanischen Marktes festgestellt wurden (77). Die Haltbarkeit war von Produkt zu Produkt unterschiedlich, in einigen Fällen wurden Wirkstoffabnahmen von 16-24% innerhalb weniger Monate aufgefunden.

Einflußfaktoren auf die Stabilität von Chloramphenicol in Augentropfen

Die Befunde deuten darauf hin, daß das Stabilitätsoptimum für Chloramphenicol in Augentropfen in einem pH-Bereich zwischen 6,5 und 7,2 liegen muß. Die eigenen Ergebnisse bestätigen somit neuere Untersuchungen (29), bei denen Augentropfen mit pH-Werten von 7,2 eine deutlich höhere Stabilität als Muster mit pH 4,7 aufwiesen. Dies steht aber im Gegensatz zu den Befunden von HIGUCHI (23), der eine pH-Unabhängigkeit der Zersetzung in einem Bereich von pH 2-7 fand.

Mit dem stabilitätsmindernden Einfluß von Puffersubstanzen infolge allgemeiner Säure-Basen-Katalyse läßt sich auch die erheblich verminderte Stabilität insbesondere von Charge 9 erklären. Bei dieser Charge wurde ein Phosphatpuffer eingesetzt.

Sind die Reaktionsprodukte polarer als die Reaktanden, so wird ihre Entstehung in Lösungsmitteln mit niedriger Polarität verzögert (78). Dieser Zusammenhang zwischen der Polarität der Lösungsmittel und dem Stabilitätsverhalten konnte auch für Chloramphenicol-Augentropfen in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Voraussetzungen ist die höhere Stabilität der Chargen 6 und 8 mit den apolaren Lösungsmitteln Propylenglycol 10% bzw. Glycerol 10% gegenüber der Vergleichsrezeptur 5 erklärbar. Der Effekt ist jedoch verhältnismäßig gering und vermag den stabilitätsvermindernden Einfluß des in allen 3 Chargen verwendeten Phosphatpuffers nicht auszugleichen.

Eine geringe Stabilitätsverbesserung bewirkt der Einsatz von viskositätserhöhenden Stoffen. Bei Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylcellulose sowie Polyvinylpyrrolidon konnten leichte Verbesserungen der Haltbarkeit erzielt werden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen zeigte die Rezeptur 11 mit HPMC die größte Stabilität mit 86,4% Restgehalt nach 22-wöchiger Einlagerung bei 25°C.

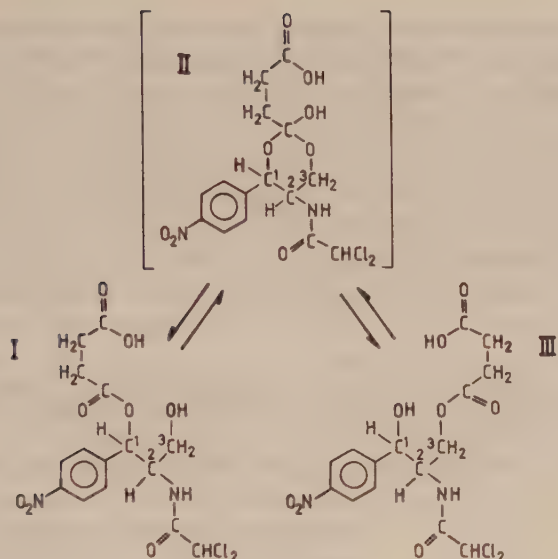
Durch Einstellung auf einen pH-Wert von 6,5 bis 7,2 und gleichzeitige Begrenzung der Lagertemperatur auf 20°C kann somit eine maximale Haltbarkeit von 7-8 Monaten für Chloramphenicol-Augentropfen gewährleistet werden.

2.3 Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen

Chloramphenicol-3-hemisuccinat (III) stellt den Bernstein-säure-Halbester des Chloramphenicols dar.

Die Substanz lagert sich in wäßriger Lösung über eine cyclische Form (II) zum C-1-Isomeren (I) in einer Gleichgewichtsreaktion um. Dieses Gleichgewicht stellt sich bei pH 5-8 mit einem Anteil von 23,6% des 1-Derivates und 76,4% des 3-Derivates ein (79).

Die Ester sind hydrolyseempfindlich und das dabei entstehende Chloramphenicol kann bei Überschreiten bestimmter Konzentrationen aus der Lösung ausgefällt werden.



Chloramphenicol stellt die eigentliche Wirkform des Chloramphenicolhemisuccinates dar. Die therapeutische Verwendung in Form der Succinate wird von einigen Autoren kritisiert, da die Verbindungen bei lokaler Applikation nur unzureichend zu ihrer Wirkform hydrolysiert werden (63).

Befunde der Untersuchungen

In die Untersuchungen wurden 2 Chargen eines Fertigarzneimittels einbezogen, für das vom Hersteller eine Haltbarkeit von 1 Jahr angegeben wird. Bei diesem Präparat sollten die Wirkstoffgehalte in Abhängigkeit von der Lagertemperatur sowie dem Verfalldatum untersucht werden. Dazu wurden die neu bezogenen Chargen bei verschiedenen Temperaturen eingelagert und anschließend Gehaltsbestimmungen durchgeführt.

Die Ergebnisse weisen auf erhebliche Stabilitätsprobleme der Zubereitungen hin (Tab. 22). In keinem Fall konnte der deklarierte Wirkstoffgehalt an Chloramphenicol-3-hemisuccinat aufgefunden werden. Bei den Untersuchungen wurden Restgehalte zwischen 29 und 59% ermittelt, obwohl die Präparate teilweise

Charge	Wirkstoffgehalt				Wirkstoffgehalt			
	Monate v. Verfall	3- isomer	Σ 1,3 isomere	total	Monate n. Verfall	3- isomer	Σ 1,3 isomere	total
1 4°C	0	58,3	76,7	98,4	5	58,7	76,6	98,0
1 20°C	0	42,2	55,5	93,8	5	37,4	49,2	86,5
1 25°C	0	29,7	39,1	84,6	5	23,5	30,8	71,6
2 4°C	5	55,9	73,6	98,9	0	56,1	73,8	98,2
2 20°C	5	49,6	65,2	96,1	0	44,2	58,0	91,9
2 25°C	5	42,3	55,6	93,3	0	33,0	43,3	83,2

Tab. 22 Wirkstoffgehalte von Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben und Lagertemperatur

3-isomer : Chloramphenicol-3-hemisuccinat
 Σ 1,3 isomere: Summe aus Chloramphenicol-3 und
 -1-hemisuccinat
 total : Summe aus Chloramphenicol-3 und
 -1-hemisuccinat und freiem Chlor-
 amphenicol (berechnet als Hemisuccinat)

Restlaufzeiten von bis zu 5 Monaten aufwiesen.

Die pH-Werte der Zubereitungen sanken im Verlauf der Lagerung von pH 6,0 auf pH 5,5 ab. Insbesondere bei den bei 25°C aufbewahrten Mustern konnten Trübungen beobachtet werden. Im HPLC-Chromatogramm waren weitere Substanzpeaks feststellbar. Aufgrund von Literaturangaben (79) sowie mittels Diodenarray-Detektion konnte der unmittelbar vor dem Hauptpeak erkennbare Peak mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Chloramphenicol-1-succinat zugeordnet werden (Abb. 16).

Bei allen untersuchten Mustern war der Anteil dieses Peaks mit 30-35% bezogen auf den Hauptpeak konstant. Weitere Peaks konnten dem Chloramphenicol sowie dessen Amidhydrolyseprodukt AMPD zugeordnet werden.

Da das 1-Isomere die gleiche molare Extinktion wie das 3-Isomere aufweist, war es möglich, den Gesamtgehalt an Chloramphenicolhemisuccinat zu berechnen (79).

Wie auch diese Ergebnisse zeigen, werden maximale Wirkstoffgehalte von 76% im Fall der Charge 1 zum Verfallszeitpunkt bei Kühlschranklagerung gemessen.

Aus der aufgefundenen Menge an freiem Chloramphenicol kann schließlich auf den entsprechenden Chloramphenicolhemisuccinatgehalt zurückgerechnet werden. Erst nach Addition der Gehalte aller 3 Verbindungen der Chloramphenicol-Reihe und Umrechnung auf den entsprechenden Gehalt des Chloramphenicol-3-hemisuccinates wurden Restgehalte von über 90% für die bei 4°C und 20°C gelagerten Muster nachgewiesen. Bei den bei 25°C aufbewahrten Mustern konnte nur im Fall der Charge 2 bei einer verbleibenden Restlaufzeit von 5 Monaten ein Gehalt von über 90% festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigen aber auch, daß bei einer Kühlschranklagerung nach 5 Monaten Lagerzeit der Gesamtgehalt an intaktem Chloramphenicol bzw. Chloramphenicol-Estern unverändert bleibt und die Zersetzung zu pharmakologisch inaktiven Verbindungen keinen nennenswerten Umfang aufweist.

Diskussion der Ergebnisse

Wie aus den vorangegangenen Untersuchungen hervorgeht, entsprechen die nachgewiesenen Gehalte an Chloramphenicol-3-hemisuccinat in keinem Fall der Deklaration.

Auch das Stabilitätsverhalten selbsthergestellter Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen zeigt, daß sofort nach Herstellung das 1-Isomere gebildet wird. Das Gleichgewicht mit einem Drittel 1-Isomeren bezogen auf das 3-Isomere bzw. einem Viertel 1-Isomeren bezogen auf Gesamtanteil Ester stellt sich bereits binnen Stunden bis Tagen ein und bleibt nahezu konstant. Unsere Befunde bestätigen damit auch Ergebnisse anderer Autoren (79).

Erst bei Einbeziehung der durch die Esterhydrolyse gebildeten Wirkform Chloramphenicol liegen die Gehalte der Augentropfen im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Ester wohl andere biopharmazeutische Eigenschaften als die eigentliche Wirkform Chloramphenicol aufweisen. Gerade wegen der sich im Verlauf der Lagerung ändernden Anteile an freiem Chloramphenicol ist der therapeutische Effekt dieses Präparates nicht gleichbleibend.

Teilweise weisen die Augentropfen Trübungen und Ausfällungen auf. Diese sind auf das freie Chloramphenicol zurückzuführen, welches bei Überschreiten einer bestimmten Konzentration ausfällt. Das Ziel jeder galenischen Formulierung, eine konstante Wirkung während der Laufzeit eines Präparates zu gewährleisten, kann bei dieser Zubereitung sicherlich in Zweifel gezogen werden. Möglicherweise ist sich der Hersteller der Problematik bewußt, indem er eine relativ kurze 12-monatige Laufzeit angibt.

3. Stabilität von Corticosteroiden in Augentropfen-Fertigarzneimitteln

In Form ihrer wasserlöslichen Verbindungen werden in der Augenheilkunde vorwiegend Dexamethasonphosphat, -sulfobenzoat, Prednisolonphosphat und -hemisuccinat eingesetzt. Die Verbindungen werden durch Esterasen am Wirkort zur Wirkform Dexamethason bzw. Prednisolon gespalten.

3.1 Prednisolonphosphat-Augentropfen

Die bereits 4 Monate verfallenen Präparate A und B mit pH-Werten zwischen 6,5 und 6,6 weisen Restgehalte von 94,2 bzw. 91,8% auf (Tab.23).

Präparat	Behältnis	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der Deklaration		
A	PE	k. Angabe	1,0	94,2	6,6	4 verfallen
B	PE	k. Angabe	0,12	91,8	6,5	4 verfallen
C*	PE	1 Jahr < 20°C	0,5	96,2	7,2	4

Tab. 23 Wirkstoffgehalt von Prednisolonphosphat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von den Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

* enthält zusätzlich Neomycinsulfat

Für das kombinierte Präparat C, das zusätzlich Neomycinsulfat enthält, wurde ein Restgehalt von 96,2% aufgefunden. Bei diesem Präparat war eine leichte Verfärbung zu beobachten.

3.2 Prednisolonhemisuccinat-Augentropfen

Wie aus Tab.24 ersichtlich, liegen die Restgehalte in der Regel unterhalb der 90%-Grenze. Nur im Fall der Charge 1 wird ein höherer Gehalt nachgewiesen. Zusätzlich konnten bei den relativ stark zersetzten Chargen 6 und 7 Trübungen infolge Ausfällungen bemerkt werden. Im Chromatogramm läßt sich der Zersetzungsgrad anhand der Menge an freiem Prednisolon verfolgen (Abb.27). Das Präparat trägt einen Lagerhinweis 'Nicht über 20°C lagern'; die vom Hersteller angegebene Laufzeit beträgt 7 Monate.

Präparat	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	Bezugs- quelle	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	7 Monate	Apotheke	0,4	97,5	5,8	5
A 2	7 Monate	Großhandel	0,4	89,6	5,8	3
A 3	7 Monate	Krankh.apot	0,4	86,6	5,7	1
A 4	7 Monate	Hersteller	0,4	84,5	5,7	2
A 5	7 Monate	Hersteller	0,4	82,5	5,6	2 verfallen
A 6*	7 Monate	Großhandel	0,4	75,4	5,5	0
A 7*	7 Monate	Großhandel	0,4	65,6	5,5	0

Tab. 24 Wirkstoffgehalte von Prednisolonhemisuccinat-Augentropfen (Kombinationsaugentropfen) mit unterschiedlicher Bezugsquelle

* Ausfällungen beobachtbar

3.3 Dexamethasonphosphat-Augentropfen

Ein Zusammenhang zwischen Restlaufzeit und Gehalt ist in der Regel nicht zu beobachten (Tab.25). Die gefundenen Restgehalte liegen größtenteils in einem Bereich von mehr als 97%. Bei den Mustern E 1, F 1 und G 2 werden Gehalte von 93-94% gefunden. Lediglich bei länger verfallenen Mustern sinken die Gehalte auf Werte unter 85%.

Eine Ausnahme stellt das Präparat G 1 dar. Obwohl dieses Präparat noch eine Restlaufzeit von 3 Jahren besitzt, werden lediglich 80% des deklarierten Gehaltes aufgefunden.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t absolut (%)	% der De- klaration	pH	Monate vor oder nach Verfall
A 1	PE	k. Angabe	0,1	97,8	6,1	17
A 2	PE	k. Angabe	0,1	99,0	6,1	19
B 1	PE	k. Angabe	0,11	108,4	7,2	3J verfallen
B 2	PE	k. Angabe	0,11	106,0	7,4	25
B 3	PE	k. Angabe	0,11	109,6	7,3	12
C 1	PE	k. Angabe	0,1	78,3	5,5	Lagerd. > 3J
C 2	PE	k. Angabe	0,1	101,7	6,3	Lagerd. > 1J
D 1	PE	k. Angabe	0,1	103,7	6,7	0
D 2	PE	k. Angabe	0,1	100,5	6,7	25
D 3	PE	k. Angabe	0,1	85,5	6,7	3J verfallen
E 1	PE	3 Jahre	0,1	93,6	7,3	0
E 2	PE	3 Jahre	0,1	113,9	7,2	12
F 1	PE	2 Jahre	0,1	93,9	6,6	11
F 2	PE	2 Jahre	0,1	86,8	6,4	3J verfallen
G 1	PE	k. Angabe	0,1	80,0	6,8	36
G 2	PE	k. Angabe	0,1	93,8	6,9	36

Tab. 25 Wirkstoffgehalte von Dexamethasonphosphat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von der Lagerdauer bzw. Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

3.4 Dexamethasonsulfobenzoat-Augentropfen

Tab.26 zeigt, daß das Präparat A einen Restgehalt von 88,1% aufweist, obwohl der Zeitraum bis zum Verfall 45 Monate beträgt. Für das Präparat B 1 werden 96,9% nachgewiesen, während eine weitere Charge (B 2) nur noch 33,2% aufweist. Hier wird im Hochdruckflüssigkeitschromatogramm freies Dexamethason detektiert.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der Deklaration		
A	PE	3 Jahre	0,1	88,1	7,1	45
B 1	PE	3 Jahre	0,1525	96,9	7,0	6
B 2	PE	3 Jahre	0,1525	33,2	6,9	15 verfallen

Tab. 26 Wirkstoffgehalt von Dexamethasonsulfobenzoat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

3.5 Diskussion der Ergebnisse

Aus den vorliegenden Befunden wird ersichtlich, daß die meisten der untersuchten Präparate mit Ausnahme der Prednisolon-hemisuccinat- und Dexamethasonsulfobenzoat-Augentropfen keine Stabilitätsprobleme aufweisen. Teilweise lassen die Ergebnisse jedoch auf die Verwendung von Stabilitätzuschlägen schließen, wie sie für Dexamethasonphosphat-Augentropfen von der USP XXI bis zu einer Höhe von 15% zugelassen werden. Die pH-Werte der meisten Zubereitungen liegen in einem Bereich von pH 6 bis 8 und damit nahe dem Stabilitätsoptimum der veresterten Wirkstoffe (30). Unsere Untersuchungsergebnisse stimmen somit bezüglich der Corticosteroid-Phosphatester im wesentlichen mit Ergebnissen überein, die von anderen Autoren bei Reihenuntersuchungen von derartigen Zubereitungen des amerikanischen Marktes gefunden wurden (80,81). Diese Autoren berichten, daß lediglich 10% der untersuchten Dexamethasonphosphatpräparate

geringere Wirkstoffgehalte als 90% aufwiesen.

Bei dem Prednisolonphosphat/Neomycinsulfat-Augentropfenpräparat C kommt es zu Verfärbungen. Diese werden möglicherweise durch eine Inkompatibilität zwischen den beiden Wirkstoffen hervorgerufen (72). Die vom Hersteller angegebene Laufzeit von 1 Jahr bei Lagerung 'Nicht über 20°C' trägt offensichtlich dieser Instabilität Rechnung, obwohl aufgrund des Gehaltes an Prednisolonphosphat längere Haltbarkeitsfristen möglich erscheinen.

Im Falle der Dexamethasonphosphat-Augentropfen zeigen die Muster F 1 und F 2 deutlich verringerte Wirkstoffgehalte. Da auch dieses Präparat weitere Inhaltsstoffe wie Neomycinsulfat, Sulfacetamid-Natrium, Phenylephrin sowie Panthenol enthält, könnten auch hier Wechselwirkungen der Grund für die beobachteten Mindergehalte sein. Die Begrenzung der Laufzeit auf zwei Jahre ist möglicherweise deshalb vorgenommen worden.

Der bei den Dexamethasonphosphat-Augentropfen G 1 deutlich verringerte Wirkstoffgehalt dürfte auf einen Fabrikationsfehler zurückzuführen sein. Da im Chromatogramm des Dexamethason-sulfobenzoat-Präparates A kein freies Dexamethason nachzuweisen ist, kann der unter der 90%-Grenze liegende Gehalt dieses Präparates ebenfalls in einem Fabrikationsfehler begründet sein. Bei dem bereits 15 Monate verfallenen Präparat B 2 hingegen sind beträchtliche Mengen an Dexamethason erkennbar. Dexamethason-sulfobenzoat-Ester unterliegen nach den vorliegenden Ergebnissen einer stärkeren hydrolytischen Zersetzung als die Phosphatester. Das dabei in größeren Mengen freigesetzte Dexamethason kann wegen der geringen Wasserlöslichkeit zu Trübungen und Ausfällungen führen, die eine Verkehrsfähigkeit der Augentropfen ausschließen. Zusätzlich wird Dexamethason im neutralen bis alkalischen Milieu relativ schnell oxidativ zersetzt (3). Die vom Hersteller angegebene 3-jährige Laufzeit scheint gerechtfertigt zu sein, wie der Wirkstoffgehalt des Musters B 1 beweist.

Auch bei den Prednisolonehemisuccinat-Augentropfen kann aus den vorliegenden Befunden auf ein hohes Ausmaß an Zersetzung geschlossen werden. Der zunehmende Abbau zu Prednisolon führt

zu Ausfällungen; diese werden aber erst bei relativ stark zersetzten Mustern bemerkbar.

Daß solche Präparate unterschiedlicher Herkunft bei ungefähr gleichlanger Restlaufzeit deutliche Gehaltsunterschiede aufweisen, ist in erster Linie auf die Temperaturbedingungen während der Lagerung zurückzuführen. Die Befunde lassen erkennen, daß die Einhaltung der vom Hersteller vorgegebenen Schutzlagerung 'Nicht über 20°C lagern' unbedingt zu beachten ist.

In der Literatur wird für selbsthergestellte Prednisolonsuccinat-Augentropfen bereits nach 1 Woche Lagerung bei Raumtemperatur eine 12-17%-ige Zersetzung beschrieben, bei Kühlschranklagerung wird die 90%-Grenze nach 3-4 Wochen erreicht (82). Ein solches Ausmaß an Instabilität lassen unsere Untersuchungen an dem Fertigarzneimittel nicht erkennen. Ein Grund für die beobachteten Unterschiede könnte die nicht vergleichbare Zusammensetzung der Zubereitungen sein.

Betrachtet man diese Stabilitätsproblematik aus therapeutischer Sicht, so ist die Bildung von Prednisolon auch über einen Anteil von 10% hinaus nicht als kritisch zu bewerten, denn dieses ist als eigentlicher Wirkstoff zu betrachten. Die Möglichkeit der anschließenden oxidativen Zersetzung des Prednisolons sowie die unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten zwischen Ester und Prednisolon schränken jedoch die therapeutische Verwendbarkeit ein. Durch Beschränkung der Haltbarkeit auf 7 Monate trägt der Hersteller dieser Problematik möglicherweise Rechnung.

4. Stabilität von Chemotherapeutika in Augentropfen

4.1 Sulfacetamid-Augentropfen

Befunde der untersuchten Fertigarzneimittel

Aus Tab.27 geht hervor, daß die Muster A 1 bis A 3 in Abhängigkeit von der Restlaufzeit Wirkstoffgehalte von 97-100% der Deklaration aufweisen. Auch das bereits 3 Jahre verfallene

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	2 Jahre	10,5	101,0	7,1	10
A 2	PE	2 Jahre	10,5	98,9	7,1	4
A 3	PE	2 Jahre	10,5	97,0	6,9	3J verfallen
B	PE	k. Angabe	9,75	103,0	6,9	-

Tab. 27 Wirkstoffgehalte von Sulfacetamid-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Muster A 3 zeigt einen Restgehalt von 97%. Zum Teil sind leichte Verfärbungen wahrnehmbar.

Diskussion der Befunde

Die Untersuchungen verdeutlichen die einwandfreie chemische Stabilität des Wirkstoffes. Die Herstellerangabe einer 2-jährigen Haltbarkeit ist wahrscheinlich mit dem Auftreten einer Braunfärbung der Lösung zu begründen. Für die Braunfärbung wird in der Literatur die Bildung von Oxidationsprodukten verantwortlich gemacht. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen auch mit Untersuchungen an wäßrigen wirkstoffhaltigen Lösungen überein, in denen trotz Verfärbung, welche die Verkehrsfähigkeit des Produktes ausschließt, nur sehr geringe Wirkstoffverluste nachgewiesen wurden (68).

4.2 Virustatika-Augentropfen

Befunde der untersuchten Fertigarzneimittel

In Tab.28 sind die Untersuchungsergebnisse der Idoxuridin-Augentropfen aufgeführt. Auch bei dem bereits verfallenen Muster 1 wird ein Gehalt von 95,4% ermittelt.

Muster	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
1	Retro rot	3 Jahre bei Kühlschränk- lagerung	0,1	95,4	5,0	9 verfallen
2	Retro rot		0,1	96,9	5,0	9

Tab. 28 Wirkstoffgehalt von Idoxuridin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

Retro rot = Braunglas mit Tropfer aus Chlorbutyl-
kautschuk

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		theor. Anfangs- gehalt(%)	pH	Mon. vor od. nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration			
A 1	PE	2 Jahre	1,0	97,0	107,7	3,5	7
A 2	PE	2 Jahre	1,0	97,0	107,7	3,5	7
A 3	PE	2 Jahre	1,0	78,1	110,4	3,5	16 verf.
A 4	PE	2 Jahre	1,0	91,7	109,3	3,4	3 verf.
B 1	PE	2 Jahre	1,0	84,7	105,6	3,6	3 verf.
B 1	PE	2 Jahre	1,0	92,4	108,9	3,6	3

Tab. 29 Wirkstoffgehalt von Trifluorthymidin-Augentropfen (Fertigarzneimittel)

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Der Tab.29 kann entnommen werden, daß die Trifluorthymidin-Augentropfen zum Ende ihrer Laufzeit die 90%-Grenze erreichen, in Einzelfällen (B 1) sogar unterschreiten. Aus dem Anteil an Zersetzungsprodukt läßt sich der theoretische Anfangsgehalt berechnen. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Stabilitätszuschläge in einer Größenordnung von 8-10% vorgenommen werden. Nach einem Jahr Lagerung bei 20°C konnten Gehaltsverluste zwischen 7 und 12% gemessen werden.

Diskussion der Befunde

Idoxuridin-Augentropfen

Die vergleichsweise hohe Lagerstabilität der Idoxuridin-Augentropfen ist auf die vom Hersteller vorgeschriebene Kühlschranks-lagerung zurückzuführen.

Idoxuridin wird über mehrere Zwischenstufen hydrolytisch zer-
setzt, die optimale Stabilität in wäßriger Lösung soll bei pH 6
liegen (83).

Unsere Untersuchungsergebnisse weisen in die gleiche Richtung
wie reaktionskinetische Messungen, aus denen eine 10%-ige Zer-
setzung von Lösungen mit pH 6 bei 25°C nach 306 Tagen, bei
Kühlschranks-lagerung jedoch erst nach 8,2 Jahren festgestellt
wird (83).

Es bleibt zu prüfen, ob ein Aufbewahrungshinweis 'Nicht über
20°C lagern' und eine dann mindestens erreichbare Haltbarkeit
von 1,5 Jahren angemessener wäre, da manche Autoren (84) dar-
auf hinweisen, daß Schutzlagerungen nicht zur Erzielung einer
längeren Laufzeit von Präparaten dienen dürfen, wenn diese
auch bei Normaltemperatur ausreichend lange stabil sind.

Trifluorthymidin-Augentropfen

Für Trifluorthymidin-Augentropfen wird keine Schutzlagerung
vorgeschrieben. Die von den Herstellern angegebene Laufzeit
von 2 Jahren kann jedoch aufgrund eines Stabilitätzuschlages
von 8-10% gewährleistet werden.

Die Möglichkeit, den theoretischen Anfangsgehalt aus der Menge
an Zersetzungsprodukt zu berechnen, besteht dadurch, daß bis
zu einem pH-Wert von 7,2 Trifluorthymidin nur an der Glykosid-
bindung hydrolytisch gespalten wird und somit nur ein Zerset-
zungsprodukt auftritt (85). Da Trifluorthymidinlösungen in ei-
nem pH-Bereich von 1 bis 4 ihr Stabilitätsoptimum besitzen (86),
werden die Handelspräparate offensichtlich auf einen pH-Wert
von ca. 3,5 eingestellt.

Aus den vorliegenden Ergebnissen wird deutlich, daß im Einzel-

fall (Präp. B 1) Gehaltswerte von weniger als 85% auch bereits nach 3-monatigem Überschreiten des Verfalldatums erreicht werden können.

Um eine höhere Stabilität auch gegenüber kurzfristiger Erwärmung oder unsachgemäßer Lagerung der Präparate zu gewährleisten, sollte die Angabe eines Lagerungshinweises 'Nicht über 20°C lagern' in Betracht gezogen werden.

5. Stabilität von Augentropfen-Fertigarzneimitteln mit gefäßaktiven Substanzen

Zu dieser Gruppe von Augentropfen-Fertigarzneimitteln, die überwiegend zur lokalen Applikation bei unspezifischen Conjunctividen eingesetzt werden, gehören u.a. folgende Imidazoline: Naphazolin, Tetryzolin, Xylometazolin, Tolazolin und Antazolin. Häufig werden sie in Form von Kombinationspräparaten eingesetzt. Die Wirkstoffkonzentration liegt in der Regel unter 0,5%.

Die Untersuchungsergebnisse für das Antiglaukummittel Clonidin sind hier ebenfalls aufgeführt, da die Substanz ein Imidazolinderivat darstellt.

Lokal angewendet wird auch das Antiallergikum Cromoglicinsäure sowie das Phenylephrin.

Befunde der Untersuchungen

Naphazolin-Augentropfen

Diese Augentropfen (Tab.30) gehören zu den stabilen Zubereitungen. Die gefundenen Wirkstoffgehalte lagen durchweg zwischen 102 und 106%. Da häufig kein offenes Verfalldatum angegeben wird, kann daraus geschlossen werden, daß diese Augentropfen Haltbarkeiten von über 3 Jahren aufweisen. Nur im Fall des Präparates B wird vom Hersteller die Haltbarkeit mit 4 Jahren angegeben.

Tetryzolin-Augentropfen

Auch bei den Tetryzolin-Augentropfen (Tab.31) werden Restgehalte von über 100% beobachtet. Mitunter weisen die Zubereitungen eine Lagerzeit von über 6 Jahren auf. Auch hier liegen keine Herstellerangaben zur Haltbarkeit vor, diese muß aus den oben genannten Gründen bei über 3 Jahren liegen.

Xylometazolin-Augentropfen

Die untersuchten Muster der Xylometazolin-Augentropfen (Tab.32) enthalten ungefähr 100% Wirkstoff. Der pH-Wert beträgt 6,4. Herstellerangaben zur Haltbarkeit werden nicht gemacht.

Tolazolin-Augentropfen

Höhere Wirkstoffkonzentrationen von 10% sind für die Tolazolin-Augentropfen (Tab.33) nachzuweisen. In dieser Konzentration besitzt die Substanz blockierende Eigenschaften gegenüber alphaadrenergen Rezeptoren. Dieser Effekt wird zur durchblutungsfördernden Therapie bei Entzündungen des vorderen Augenabschnitts ausgenützt. Die gefundenen Restgehalte liegen zwischen 97 und 103% der Deklaration, ein Zusammenhang zwischen Wirkstoffgehalt und Alter der Präparate ist nicht zu erkennen.

Präparat	Behältnis	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der Deklaration		
A	PE	k. Angabe	0,1	106,2	6,5	Lagerd. >5J.
B	PE	4 Jahre	0,11	106,8	6,0	9 verfallen
C 1	PE	k. Angabe	0,25	103,0	5,3	Lagerd. >3J.
C 2	PE	k. Angabe	0,25	102,1	5,4	Lagerd. >3J.
C 3	PE	k. Angabe	0,25	102,5	5,3	Lagerd. >5J.

Tab. 30 Wirkstoffgehalte von Naphazolin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von der Lagerdauer bzw. Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	k. Angabe	0,04	100,3	6,5	Lagerd. >2J.
A 2	PE	k. Angabe	0,04	105,4	6,4	Lagerd. >6J.
A 3	PE	k. Angabe	0,04	105,3	6,4	32

Tab. 31 Wirkstoffgehalte von Tetryzolin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von der Lagerdauer bzw. Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	k. Angabe	0,1	101,7	6,4	Lagerd. >3J.
A 2	PE	k. Angabe	0,1	98,6	6,4	Lagerd. >1J.

Tab. 32 Wirkstoffgehalte von Xylometazolin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von der Lagerdauer

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	k. Angabe	10,0	103,4	5,2	6
A 2	PE	k. Angabe	10,0	101,7	5,2	2 verfallen
A 3	PE	k. Angabe	10,0	97,3	5,2	8 verfallen
A 4	PE	k. Angabe	10,0	103,8	5,2	11 verfallen

Tab. 33 Wirkstoffgehalte von Tolazolin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Antazolin-Augentropfen

Aus Tab.34 geht hervor, daß bei den Antazolin-Augentropfen teilweise erhebliche Mindergehalte gefunden werden. In vielen Fällen lassen sich im jeweiligen Chromatogramm Zersetzungsprodukte nachweisen.

Die Muster A erreichen in Abhängigkeit von der Lagerzeit Gehalte von 88 bis 94%, ein Verfalldatum wird nicht angegeben. Bei den Mustern B wird dieses im Falle des neu erworbenen Musters B 1 deklariert.

Das Präparat C unterschreitet mit 75,8% Wirkstoffgehalt zum Verfalldatum erheblich die 90%-Grenze.

Bei dem niedrig dosierten Präparat D, für das der Antazolinphosphatgehalt mit 0,015% deklariert ist, finden sich lediglich 72,6% des Wirkstoffes, obwohl das Präparat noch eine Restlaufzeit von 45 Monaten aufweist.

Die Muster des Präparates E mit deklariert 0,5%-iger Konzentration an Antazolinsulfat weisen hingegen Restgehalte von 116-118% auf, Zersetzungsprodukte sind nur in Spuren zu erkennen.

Phenylephrin-Augentropfen

In die Untersuchungen zur Haltbarkeit von Phenylephrin-Augentropfen (Tab.35) wurden sowohl niedrig als auch hoch dosierte Zubereitungen aufgenommen. Die Restgehalte liegen bei einem weiten pH-Spektrum von 4,6 bis 7,6 in der Regel bei ungefähr 100%.

Teilweise werden jedoch Verfärbungen festgestellt. Haltbarkeitsangaben der Hersteller fehlen mit Ausnahme von Präparat B.

Clonidin-Augentropfen

Das Imidazolin-Derivat Clonidin (Tab.36) weist in Augentropfen eine hohe Stabilität auf. Die Zubereitungen mit pH-Werten von 6,5 zeigen Wirkstoffgehalte von über 105%. Ein Zusammenhang zwischen Gehalt und Alter der untersuchten Muster läßt sich nicht nachweisen.

Cromoglicinsäure-Augentropfen

Die bei den Cromoglicinsäure-Augentropfen (Tab.37) gefundenen Restgehalte von deutlich über 100% lassen auf die hohe Stabilität der Zubereitungen schließen. Die Präparate tragen ein offenes Verfalldatum, die Haltbarkeit wird lediglich im Fall des Präparates B vom Hersteller mit 3,5 Jahren angegeben. Die bei 5 von 6 untersuchten Präparaten gemessenen Wirkstoffgehalte legen die Verwendung nicht gerechtfertigter Stabilitätszuschläge nahe, falls Verdunstung von Wasser während der Lagerung ausgeschlossen werden kann.

Präparat	Behältnis	Herstellerangaben zur Haltbarkeit	G e h a l t absolut (%)	% der Deklaration	Abbauprod. (%)	pH	Monate vor oder nach Verfall
A 1	PE	k. Angabe	0,1	94,0	+	5,9	Lagerd. >1J.
A 2	PE	k. Angabe	0,1	88,2	++	5,8	Lagerd. >3J.
A 3	PE	k. Angabe	0,1	93,2	+	5,9	Lagerd. >1J.
B 1	PE	k. Angabe	0,05	97,7	+	6,0	24
B 2	PE	k. Angabe	0,05	89,4	+	5,9	>3 J. verf.
B 3	PE	k. Angabe	0,05	67,0	++	5,9	>6 J. verf.
C	PE	3 Jahre	0,1	75,8	+++	6,1	0
D	PE	k. Angabe	0,015*	72,6	+++	6,3	45
E 1	PE	k. Angabe	0,5 ¹⁾	118,0	0	5,9	Lagerd. >3J.
E 2	PE	k. Angabe	0,5 ¹⁾	116,5	0	5,9	Lagerd. >3J.
E 3	PE	k. Angabe	0,5 ¹⁾	117,5	0	5,9	Lagerd. >5J.

Tab. 34 Wirkstoffgehalte von Antazolin-HCl-Augentropfen (Fertigarzneimittel)

0 0-10% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
 + 10-25% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
 ++ 25-40% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
 +++ > 40% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm

* enthält Antazolinphosphat
 1) enthält Antazolinsulfat

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A	PE	k. Angabe	0,12	100,5	-	-
B	PE	3 Jahre	0,12	101,8	7,6	-
C 1	PE	k. Angabe	5,0	93,2	4,8	-
C 2	PE	k. Angabe	5,0	98,6	4,8	34
C 3	PE	k. Angabe	5,0	100,4	4,6	42
D	PE	k. Angabe	10,0	101,9	6,1	-
E	PE	k. Angabe	10,0	99,5	6,0	48

Tab. 35 Wirkstoffgehalte von Phenylephrin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	Braunglas	k. Angabe	0,125	107,2	6,4	15 verfallen
A 2	Braunglas	k. Angabe	0,125	108,4	6,4	3
A 3	Braunglas	k. Angabe	0,125	106,6	6,4	32

Tab. 36 Wirkstoffgehalte von Clonidin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A	PE	k. Angabe	2,0	109,5	6,5	42
B	PE	k. Angabe	2,0	99,5	6,0	20
C	PE	k. Angabe	2,0	113,5	5,3	-
D 1	PE	k. Angabe	2,0	109,5	6,0	18
D 2	PE	k. Angabe	2,0	107,0	5,9	12
E	PE	k. Angabe	2,0	107,0	5,3	0

Tab. 37 Wirkstoffgehalte von Cromoglicinsäure-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf eine allgemein hohe Stabilität dieser Zubereitungen hin.

Der Literatur sind nur wenige Angaben zur Stabilität der Imidazolinderivate zu entnehmen. Unsere Untersuchungsergebnisse stimmen zudem nur teilweise mit diesen Angaben überein. Für Naphazolin-, Tetryzolin- sowie Xylometazolin-Augentropfen kann die hohe Stabilität, wie in der Literatur beschrieben, bestätigt werden. So sind Xylometazolin-Lösungen mit pH 6,3 bei 45°C 4 Jahre stabil (34).

Bei den Tolazolin-Augentropfen wird von uns eine jeweils einwandfreie Stabilität beobachtet. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen, in denen bei einer Lagerung bei 20°C nach einem Jahr nur noch Restgehalte von 55% angegeben werden (36).

Zur Stabilität der Clonidin-Augentropfen sind praktisch keine Angaben verfügbar; unsere Befunde weisen auf eine unproblematische Stabilität dieser Augentropfen hin.

Bei den Antazolin-Augentropfen lassen die vorliegenden Ergebnisse erhebliche Unterschiede in der Wirkstoffstabilität erkennen. Die Literaturangaben sind widersprüchlich. Teilweise wird für Lösungen mit pH 5-9 eine 10%-ige Zersetzung bei 20°C nach ungefähr 8 Jahren angegeben (33); andere Autoren finden aber auch bis zu 30% Zersetzung nach kürzeren Zeiträumen (3). Einwandfreie Stabilität besitzen hingegen Zubereitungen mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,5%. Mit abnehmender Wirkstoffkonzentration treten jedoch Instabilitäten auf. Bei den 0,05 bis 0,01%-igen Antazolin-HCl-Zubereitungen erscheint die Angabe eines Verfalldatums erforderlich, da nach weniger als 3 Jahren Lagerzeit die 90%-Grenze bei einigen Mustern erreicht wird.

Erhebliche Stabilitätsprobleme weist das niedrig dosierte Präparat D auf. Die Befunde lassen auf eine Konzentrationsabhängigkeit der Zersetzungsreaktion schließen, da die pH-Werte aller Zubereitungen in einem Bereich von 5,8 bis 6,3 liegen. Inwieweit die Art des eingesetzten Salzes die Stabilität des Antazolins beeinflusst, bedarf weiterer Untersuchungen. Bei den Cromoglicinsäure-Augentropfen werden häufig nicht ge-

rechtfertigte Überdosierungen aufgefunden. Unsere Befunde, die eine sehr gute Stabilität für diese Augentropfen belegen, stimmen mit Literaturangaben überein (3).

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zur Stabilität von Phenylephrin-Augentropfen bestätigen die in der Literatur als stabil beschriebene Substanz (87). Das gelegentliche Auftreten von Verfärbungen wird auf Oxidationsprozesse zurückgeführt.

6. Stabilität von Augentropfen zur Glaukombehandlung

Wirkstoffe in Augentropfenpräparaten mit dieser Indikation sind der Betablocker Timolol, die Sympathomimetika Adrenalin und Dipivefrin sowie das Parasympathomimetikum Physostigmin.

6.1 Timolol-Augentropfen

Aus Tabelle 38 geht hervor, daß die untersuchten Muster Restgehalte zwischen 94 und 100% aufweisen. Es bestehen nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen.

Präparat	Behältnis	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
		absolut (%)	% der Deklaration		
A 1	PE	0,1	99,3	7,1	20
A 2	PE	0,1	99,0	7,1	4
B 1	PE	0,25	94,2	7,0	3 verfallen
B 2	PE	0,25	94,8	7,0	4
C	PE	0,5	98,3	7,1	20

Tab. 38 Wirkstoffgehalte von Timolol-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

6.2 Sympathomimetika-Augentropfen

Adrenalin-Augentropfen

Die untersuchten Adrenalin-Augentropfen (Tab.39) tragen ausnahmslos ein Verfalldatum. Bei den Präparaten A bis D liegen die Restgehalte über 100%. Bei den Mustern E 1 bis E 3, für die der Hersteller eine Haltbarkeit von 12 Monaten unter der Auflage einer Kühlschranklagerung angibt, ist ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Präparate und den gefundenen Gehalts-
werten zu erkennen. Während das Präparat E 3 bei einer Rest-
laufzeit von 2 Monaten einen Gehalt von 96% aufweist, tritt
bei dem 2 Monate verfallenen Präparat E 2 ein Abbau auf 89,7%
ein. Die verfallenen Muster weisen neben Verfärbungen ein Ab-
sinken des pH-Wertes auf.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t absolut (%)	% der De- klaration	pH	Monate vor oder nach Verfall
A	PE	2.5 Jahre	1,0	103,9	3,0	3
B 1	Sano ^R	k. Angabe	1,0	109,5	6,8	9
B 2	Sano ^R	k. Angabe	1,0	104,7	6,9	0
C	PE	k. Angabe	0,2	105,7	6,3	3
D	PE	k. Angabe	0,5	102,8	6,2	3
E 1	Glas	1 Jahr < 8°C	1,0	77,6	5,4	11 verfallen
E 2	Glas	1 Jahr < 8°C	1,0	89,7	5,6	2 verfallen
E 3	Glas	1 Jahr < 8°C	1,0	96,0	5,8	2

Tab. 39 Wirkstoffgehalte von Adrenalin-Augentropfen
(Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfalls-
angaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis
Sano^R = Braunglas mit Tropfer aus Chlorbutylkaut-
schuk

Dipivefrin-Augentropfen

Bei den Dipivefrin-Augentropfen (Tab.40) sinkt der Gehalt mit zunehmendem Alter der Präparate unter die 90%-Grenze ab. Die aufgefundenen Gehalte von über 100% lassen bei verschiedenen Mustern auf Stabilitätsschläge schließen. Die pH-Werte liegen mit pH 2,7 bis 3,5 in einem extrem tiefen Bereich. Ein Teil der Präparate wurde 34 Wochen bei 20°C eingelagert, um Anhaltspunkte zur Lagerstabilität zu gewinnen. Die dabei aufgefundenen Gehaltsverluste liegen in einer Größenordnung von 2,1 bis 5,1%.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	1,75 Jahre	0,1	107,8	3,0	7
A 2	PE	1,75 Jahre	0,1	104,7	3,0	0
A 3	PE	1,75 Jahre	0,1	95,0	2,8	6 verfallen
A 4	PE	1,75 Jahre	0,1	91,3	2,7	17 verfallen
B 1	PE	2 Jahre	0,1	101,8	3,5	11
B 2	PE	2 Jahre	0,1	97,2	3,6	4
B 3	PE	2 Jahre	0,1	91,8	3,6	5 verfallen
B 4	PE	2 Jahre	0,1	89,7	3,5	3 verfallen
B 5	PE	2 Jahre	0,1	80,7	3,6	75 verfallen
C 1	PE	1,5 Jahre	0,1	103,5	3,7	7
C 2	PE	1,5 Jahre	0,1	96,8	3,5	1
C 3	PE	1,5 Jahre	0,1	89,4	3,4	6 verfallen
C 4	PE	1,5 Jahre	0,1	73,2	3,7	31 verfallen
D 1	PE	2 Jahre	0,1	95,4	3,4	6
D 2	PE	2 Jahre	0,1	91,0	3,4	0
D 3	PE	2 Jahre	0,1	88,9	3,3	10 verfallen

Tab. 40 Wirkstoffgehalte von Dipivefrin-Augentropfen
 (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von den
 Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

6.3 Physostigmin-Augentropfen

Wie aus Tabelle 41 hervorgeht, sind für die untersuchten Muster A 1 bis A 3 Restgehalte zwischen 102,6 und 104,2% feststellbar. Die Lagerzeiten konnten mit 1 bis 3 Jahren ermittelt werden. Die Muster des 2. Herstellers (B 1 bis B 3) zeigen deutlich niedrigere Restgehalte, teilweise wird die 90%-Grenze zum Verfallszeitpunkt unterschritten. Auch diese Zubereitungen weisen unphysiologisch tiefe pH-Werte auf.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	k. Angabe	0,5	104,2	4,0	Lagerd. >1J.
A 2	PE	k. Angabe	0,5	103,2	4,0	Lagerd. >2J.
A 3	PE	k. Angabe	0,5	102,6	3,9	Lagerd. >3J.
B 1	PE	k. Angabe	0,25	93,5	3,6	10 verfallen
B 2	PE	k. Angabe	0,25	93,1	3,7	7
B 3	PE	k. Angabe	0,25	89,4	3,6	0

Tab. 41 Wirkstoffgehalte von Physostigmin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von der Lagerdauer bzw. Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

6.4 Diskussion der Ergebnisse

Timolol-Augentropfen

Untersuchungen verschiedener Autoren ergaben für wäßrige Timolol-Lösungen eine sehr gute Stabilität, insbesondere bei pH 4,0. Es konnten erst nach mehrstündigem Autoklavieren Spuren an Zersetzungsprodukten aufgefunden werden. Als Zersetzungsmechanismus wird eine Umlagerung und Spaltung der Etherstruktur angenommen (88,89). Unsere Befunde können die einwandfreie Stabilität der Augentropfen bestätigen.

Wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigen, sind für die gute Stabilität der durch Oxidationsprozesse abbaubaren Adrenalin-, Dipivefrin- und Physostigmin-Augentropfen in erster Linie die sehr sauren, dem jeweiligen Stabilitätsoptimum naheliegenden pH-Werte verantwortlich. Eine weitere Verbesserung der Haltbarkeit bewirken wahrscheinlich Stabilisatorkombinationen, die jedoch selten deklariert sind.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, daß zur Gewährleistung einer ausreichenden Haltbarkeit der Adrenalin-Augentropfen ein Stabilitätzuschlag von teilweise 10% vorgenommen wird. In diese Richtung weisen auch Angaben eines Herstellers (3).

Auch der Einsatz sauerstoffundurchlässiger Behältnismaterialien, wie er überwiegend in Form von verbördelten Braunglasbehältnissen bzw. durch zusätzliche Verpackung mit Aluminium-Kunststoff-Verbundfolien gegeben ist, bewirkt eine Verbesserung der Haltbarkeit. Bei diesen Packmitteln besteht zudem die Möglichkeit, Inertbegasungen durchzuführen. Eine weitere Stabilisierungsmaßnahme wird durch die Schutzlagerung 'Nicht über 8°C lagern' beim Präparat E vorgenommen. Durch diese Maßnahmen läßt sich auch bei neutralen Adrenalin-Zubereitungen eine Sicherheitsreserve zum Verfalldatum erreichen.

Das an den phenolischen Hydroxylgruppen veresterte Adrenalin-derivat Dipivefrin zeigt ebenfalls eine unproblematische Stabilität in Augentropfen. Dies ist in erster Linie auf die stark sauren pH-Werte zurückzuführen. Zudem ist die oxidative Zersetzung durch die Veresterung der freien phenolischen Hydroxylgruppen erschwert. Auch bei diesen Augentropfen wird die 90%-Grenze mit Gehaltsreserven erreicht. Aus den nach 36-wöchiger Lagerung beobachteten Gehaltsabnahmen kann geschlossen werden, daß die Herstellerangaben zur Haltbarkeit im Prinzip dem Zersetzungsverlauf Rechnung tragen.

Für Physostigmin-Augentropfen mit pH 5 wird erst nach 5 Jahren bei 25°C eine 10%-ige Zersetzung angegeben. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse können diese Angaben bestätigen, die einwandfreie Stabilität der untersuchten Augentropfen ist nicht

zuletzt auf die noch tiefer liegenden pH-Werte der Zubereitungen zurückzuführen.

7. Stabilität von Mydriatika in Augentropfen

Diese Stoffgruppe wird wegen ihrer mydriatischen Wirkung in der augenärztlichen Praxis häufig zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. In die Untersuchungen wurden Atropin, Scopolamin und Cyclopentolat einbezogen.

Befunde der Untersuchungen

Cyclopentolat-Augentropfen

Bei den Cyclopentolat-Augentropfen (Tab.42) kann im zugehörigen Chromatogramm das Auftreten von Zersetzungsprodukten beobachtet werden. Die bereits verfallenen Muster A 1 - A 3 weisen Wirkstoffgehalte zwischen 89,6 und 129% auf. Der Anteil an Zersetzungsprodukt nimmt dabei mit zunehmendem Alter zu. Ein ähnliches Verhalten zeigen die Muster B 1 - B 3. Für das gerade zum Verfallzeitpunkt untersuchte Muster ist noch ein Gehalt von 94,3% nachzuweisen. Die pH-Werte aller Zubereitungen liegen mit pH 3,6 bis 4,2 in einem stark sauren Bereich.

Atropinsulfat-Augentropfen

In Abhängigkeit vom pH-Wert und der Lagerzeit kommt es bei den Atropinsulfat-Augentropfen (Tab.43) zu teilweise erheblichen Mindergehalten. Die Muster 1 und 2 mit höheren pH-Werten liegen unter der 90%-Grenze, obwohl teilweise Restlaufzeiten bestehen. Im Gegensatz dazu ist bei dem Präparat C mit einem pH von 4,1 nach 9 Jahren Lagerzeit noch ein Restgehalt von 98,9% vorhanden.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		Abbau- prod. (%)	pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration			
A 1	PE-ED	1,5 Jahre	1,0	89,6	+	4,1	10 verfallen
A 2	PE-ED	1,5 Jahre	1,0	92,9	++	4,1	22 verfallen
A 3	PE-ED	1,5 Jahre	1,0	129,0	++	4,0	7 Jahre verf
B 1	PE	3 Jahre	0,5	94,3	+	3,9	0
B 2	PE	3 Jahre	0,5	94,1	+	4,0	1 verfallen
B 3	PE	3 Jahre	0,5	94,2	+	3,9	8 verfallen
C	PE	k. Angabe	1,0	96,4	+	3,6	keine Angabe

Tab. 42 Wirkstoffgehalte von Cyclopentolat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

+ unter 3,5% Abbauprodukt
++ über 3,5% Abbauprodukt

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis
PE-ED = Polyethylen-Einzeldosisbehältnis

Präparat	Behältnis	G e h a l t		Abbau- prod. (%)	pH	Lagerdauer *
		absolut (%)	% der De- klaration			
Atrop 1	PE	0,5	121,2	0	4,0	Lagerdauer 50 Mo
Atrop 2	PE	0,5	87,2	+	5,4	Lagerdauer >36 Mo
Atrop 3	PE	0,5	76,4	+++	5,3	Lagerdauer 84 Mo
Atrop 4	PE	1,0	98,9	+	4,2	Lagerdauer 110 Mo
Scop 1	PE	0,1	98,7	0	4,4	Lagerdauer 55 Mo
Scop 2	PE	0,25	81,1	++	4,3	Lagerdauer 102 Mo

Tab. 43 Wirkstoffgehalte von Atropin (Atrop)- und Scopolamin (Scop)-Augentropfen (Fertigarzneimittel)

0 0- 5% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
+ 5-20% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
++ 20-35% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm
+++ > 35% Abbauprodukt im HPLC-Chromatogramm

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

*Bei den vorliegenden Präparaten war kein offenes Verfalldatum deklariert. Es mußte deshalb das Alter der Präparate über den Chargenschlüssel ermittelt werden.

Scopolamin-Augentropfen

Bei den Scopolamin-Augentropfen (Tab.43) wird im Falle des Musters D bei minimalem Anteil an Zersetzungsprodukt nach 5-jähriger Lagerung bei 20°C ein Restgehalt von 98,7% festgestellt. Erst bei dem 8 Jahre gelagerten Präparat Scop 2 kommt es zu Gehaltseinbußen.

Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse lassen eine ausgeprägte Stabilität bei Cyclopentolat-Augentropfen erkennen. Dies kann auf die sehr tiefen, nahe dem Stabilitätsoptimum liegenden pH-Werte zurückgeführt werden. Die vom Hersteller angegebene Laufzeit von 3 Jahren könnte im Fall des Präparates B somit ausgeweitet werden. Die Ergebnisse zeigen aber auch, daß es bei dem in Einzeldosisbehältnissen abgefüllten Präparat A zu Konzentrationserhöhungen infolge Wasserdampf-Permeation kommt. Mit einer Laufzeit von 1,5 Jahren trägt der Hersteller diesem Leckageproblem offensichtlich Rechnung. Bei den Atropin- und Scopolamin-Augentropfen wird aus den Befunden ebenfalls der Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität ersichtlich. Bei den Präparaten, die mit ihren pH-Werten im Bereich der jeweiligen Stabilitätsoptima liegen, finden sich kaum Zersetzungsprodukte. Mit zunehmendem pH nimmt auch der nachgewiesene Restgehalt ab.

8. Stabilität von Thiamin-Augentropfen

Befunde der Untersuchungen

Tab.44 zeigt, daß bei einigen der untersuchten Muster zum Verfalldatum die 90%-Grenze erreicht wird. Dagegen weisen die Präparate C 1 und D mit 107,6 beziehungsweise 101,8% höhere Wirkstoffgehalte auf.

Die Herstellerangaben zur Laufzeit betragen für die Präparate A und B 2 Jahre.

Präparat	Behältnis	Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	G e h a l t		pH	Monate vor oder nach Verfall
			absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	PE	2 Jahre	0,1	92,1	5,2	9
A 2	PE	2 Jahre	0,1	81,6	---	12 verfallen
B 1	PE	2 Jahre	0,18	97,4	5,0	9
B 2	PE	2 Jahre	0,18	90,0	---	3 verfallen
C 1	PE	k. Angabe	0,1	107,6	5,7	6
C 2	PE	k. Angabe	0,1	104,6	---	15 verfallen
D	PE	k. Angabe	0,18	101,8	7,2	19

Tab. 44 Wirkstoffgehalte von Thiamin-Augentropfen (Fertig-
arzneimittel) in Abhängigkeit von Verfallsangaben

PE = Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Diskussion der Ergebnisse

Die pH-Werte der Präparate A bis C liegen mit 5,0-5,7 in einem Bereich, in dem Thiaminlösungen stabil sein sollen (91). Das Stabilitätsoptimum wird jedoch bei pH 3-4,5 angegeben (90), andere Autoren finden es bei pH 2 (91).

Obwohl für Präparat D ein pH von 7,2 meßbar ist, lassen die bisher durchgeführten Untersuchungen keine Instabilität für dieses Präparat erkennen. Möglicherweise sinkt der Gehalt während der verbleibenden 19-monatigen Restlaufzeit noch ab.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen in einigen Fällen auf die Verwendung von Stabilitätzuschlägen schließen. Aufgrund der chemischen Stabilität des Thiamins erscheint die mit 2 Jahren angegebene Laufzeit gerechtfertigt, wenn auch in einzelnen Fällen keine Sicherheitsreserven mehr zum Verfallszeitpunkt vorliegen dürfte.

9. Schlußfolgerungen für die pharmazeutische Praxis

Chemische Stabilität und Haltbarkeitsfrist

Als Ergebnis unserer Untersuchungen kann für den überwiegenden Teil der im Handel befindlichen Augentropfen eine sehr gute pharmazeutische Qualität abgeleitet werden.

Bei Augentropfen mit Lokalanästhetika, Azidamphenicol, Corticosteroid-Phosphateestern, Sulfonamiden, gefäßaktiven Substanzen, Timolol sowie einigen Mydriatika werden auch für kurz vor dem Verfall stehende bzw. bereits verfallene Zubereitungen überwiegend Wirkstoffgehalte von über 95% aufgefunden. Diese bemerkenswerte Stabilität wird häufig durch Einstellung auf pH-Werte, die dem jeweiligen Stabilitätsoptimum nahekommen, gewährleistet. Insofern beinhalten die deklarierten Verfalldaten für diese Gruppe stabiler bzw. stabilisierter Augentropfenpräparate entsprechende Stabilitätsreserven.

Aufgrund der chemischen Stabilität wäre eine Verlängerung der Haltbarkeitsfrist denkbar, sofern keine anderen haltbarkeitslimitierenden Veränderungen, beispielsweise Verfärbungen, aufgetreten sind. Ob derartige Verfärbungen ohne das Eintreten von Gehaltsverlusten die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels einschränken, muß jeweils entschieden werden. Soweit im Einzelfall eine Verlängerung der Haltbarkeit auf über 5 Jahre möglich wäre, müßte gerade bei Augentropfen untersucht werden, ob diese aus Gründen der Arzneimittelsicherheit akzeptiert wird. Es muß dabei u.a. berücksichtigt werden, daß sich insbesondere bei sehr langen Lagerzeiten Fehler der Lagerhaltung besonders negativ auswirken können.

Die Befunde zeigen aber auch, daß bei einer weiteren Gruppe instabiler Augentropfen die angegebenen Verfalldaten mit der gemessenen Wirkstoffabnahme weitgehend übereinstimmen. Zu dieser Gruppe zählen Adrenalin-, Dexamethasonsulfbenzoat-, Dipivefrin-, Proxymetacain-, Thiamin- und Trifluorthymidin-Augentropfen. Die 90%-Grenze des Wirkstoffgehaltes wird zum angegebenen Verfallszeitpunkt mit Haltbarkeitsreserven er-

reicht, die teilweise in einer Größenordnung von bis zu 5% liegen. Offensichtlich wird dadurch Sicherheitsaspekten bei der Bemessung von Haltbarkeitsfristen Rechnung getragen.

Nur bei wenigen Augentropfen-Fertigarzneimitteln wird die 90%-Grenze des Gehaltes auch bereits vor dem deklarierten Verfalldatum unterschritten. Es handelt sich dabei um Augentropfen mit den Wirkstoffen Chloramphenicol, Chloramphenicol-3-succinat und Prednisolonsuccinat. Die gemessenen Mindergehalte belaufen sich im Einzelfall auf Werte von bis zu 40%. Bei diesen Präparaten erscheint eine Anpassung der Haltbarkeitsfristen bzw. Lagerungshinweise an die tatsächliche Stabilität als dringend erforderlich. Außerdem bedürfen in diesen Fällen die Rezepturen in aller Regel einer Überarbeitung.

Schutzlagerung und Haltbarkeitsfristen

Zur Verlängerung der Laufzeit von Augentropfen werden teilweise Schutzlagerungen vom jeweiligen Hersteller angegeben. Die Häufigkeit solcher Lagerungshinweise ist zwar vergleichsweise gering, da die Einhaltung der Lagerungshinweise für alle Beteiligten immer mit Aufwand verbunden ist, sollte die Notwendigkeit eines solchen Hinweises aber sorgfältig überprüft werden.

So wird eine Kühlschranklagerung für einige Adrenalin-, Chloramphenicol- und Idoxuridin-Präparate gefordert.

Ein Lagerungshinweis 'Nicht über 20°C lagern' wird für einige Antibiotika-, Corticosteroid- und Proxymetacain-Augentropfenpräparate vorgegeben.

Die Notwendigkeit dieser Schutzlagerungen zur Sicherstellung einer ökonomisch vertretbaren Mindesthaltbarkeit kann im Prinzip durch unsere Befunde bestätigt werden.

Im Falle von Idoxuridin-Augentropfen wird eine Schutzlagerung im Kühlschrank vorgenommen, um eine Haltbarkeitsverlängerung auf 36 Monate zu erreichen. Für eine Kühlschranklagerung von diesen Augentropfen besteht jedoch nach den vorliegenden Untersuchungsbefunden keine zwingende Notwendigkeit, da das Prä-

parat auch bei Zimmertemperatur über eine ausreichende Haltbarkeit verfügt.

Auch bei dem Chloramphenicol-Augentropfenpräparat B, das mit pH 4,7 eine deutlich schlechtere Stabilität als Präparat A mit pH 7,2 aufweist, kann lediglich durch die Vorgabe einer Kühl-schranklagerung eine Haltbarkeit von 2,5 Jahren gewährleistet werden.

Zur Frage von Stabilitätszuschlägen von Augentropfenpräparaten

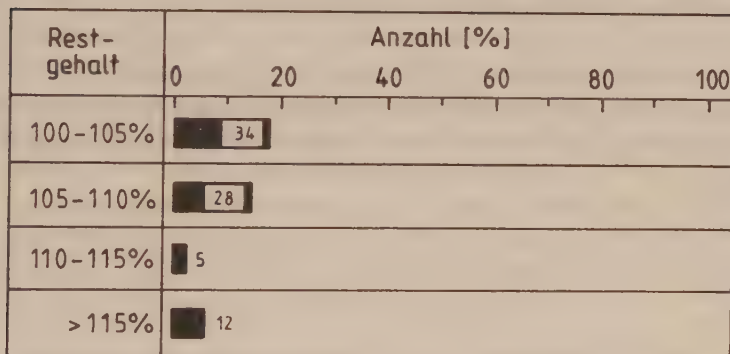


Abb. 33 Häufigkeit von Restgehalten über 100% bei den untersuchten Augentropfen-Mustern (188 Muster = 100%)

Bei 42% der untersuchten Muster wurden Restgehalte von über 100% aufgefunden (Abb.33).

18,1% aller untersuchten Präparate wiesen dabei Gehaltswerte zwischen 100 und 105% auf. Obwohl ein Gehaltsbereich von 95-105% als Toleranz bei der Herstellung eingeräumt wird und nicht als Stabilitätszuschlag gewertet werden kann, ist die Grenze diesbezüglich tiefer als 105% anzusetzen, da viele Präparate zum Untersuchungszeitpunkt bereits länger gelagert waren.

Deutliche Überdosierungen von 5-15% sind insbesondere für Adrenalin-, Pirenoxin-, Chloramphenicol-, Rifamycin- und Tri-

fluorothymidin-Augentropfen zu beobachten. Die Wirkstoffgehalte liegen dabei überwiegend zwischen 105 und 115%.

In 6,4% aller Fälle konnten Gehaltswerte von über 115% nachgewiesen werden. Darunter sind mit 132% Oxytetracyclin-Augentropfen sowie einige Chloramphenicol-Augentropfenmuster zu finden. Für das Präparat A der Chloramphenicol-Augentropfen konnte aufgrund des Anteils an Zersetzungsprodukt ein Anfangsgehalt von 130% berechnet werden. Bei den weiteren Präparaten mit Restgehalten über 115% handelt es sich um sehr lang gelagerte Muster von ED-Behältnissen aus Plastmaterialien. Bei diesen können deshalb auch Leckagen durch Permeation von Wasserdampf und dadurch bedingte Konzentrierungsvorgänge des Wirkstoffes nicht ausgeschlossen werden.

Als bedenklich kann bei Präparaten mit hohen Stabilitätszuschlägen die deutlich breitere Spanne der Wirkstoffgehalte bei frischen bzw. vor dem Verfall stehenden Präparaten erachtet werden.

IV. Untersuchungen zur Frage der Haltbarkeit von Augentropfen während der Anwendung

1. Stabilitätsprobleme während der Anwendung

Gründe für die Festlegung von Aufbrauchsfristen

Zahlreiche wäßrige Augentropfen gehören zu den besonders instabilen Arzneimitteln, wie bereits aus der Häufigkeit der Verfalldaten ersichtlich ist. Haltbarkeitsprobleme können dadurch bedingt sein, daß insbesondere während der mehrwöchigen Zeitspanne der Anwendung durch den Patienten Veränderungen auftreten können. Beim Abtropfvorgang besteht Kontakt der Lösung mit Tropfermaterialien der Primärverpackung. Wirk- oder Hilfsstoffe können bei der mehrmals täglichen Anwendung durch Sorption an bestimmte Tropfaufsätze gebunden werden. Ebenso werden durch den Anbruch Inertbegasungen aufgehoben und damit bis dahin verhinderte Oxidationsreaktionen möglich.

Bei der Anwendung von Augentropfen-Trockenpräparaten muß wegen der dort häufig vorhandenen physiologischen aber stabilitätsungünstigen pH-Werte mit raschen Wirkstoffeinbußen durch Hydrolyse bzw. Oxidation gerechnet werden.

Viele Augenarzneimittel sind lichtempfindlich. Die Entnahme der Augentropfenbehältnisse aus dem Sekundärpackmittel durch den Patienten und anschließende Lagerung im diffusen Licht kann während der gebrauchsgemäßen Anwendung zu Instabilitäten führen.

Ferner sind mikrobiologische Stabilitätsprobleme durch zunehmende Rekontaminationsmöglichkeiten während des Anwendungszeitraumes zu berücksichtigen.

Wiedemann (92) untersuchte die Kontaminationsrate von angebrochenen Augentropfenpräparaten. Bei 4% der untersuchten Präparate konnte ein Keimbefall nachgewiesen werden. Von den Autoren wird das in erster Linie auf einen stark verminderten Gehalt des Konservierungsmittels Chlorhexidin bei den kontaminierten Präparaten zurückgeführt.

Anforderungen der Arzneibücher

Diesen Risiken, die durch die Anwendungsdauer bedingt werden, trägt das DAB 9 in seiner Monographie Augentropfen Rechnung, indem es vorschreibt: "Auf Mehrdosenbehältnissen muß ein Hinweis enthalten sein, daß die Zubereitung nach Anbruch höchstens 6 Wochen lang verwendet werden darf." Auch die Ph. Helv. VII, das ÖAB 9, die BP 80 und das 2. AB.DDR legen Aufbrauchsfristen von 4 Wochen fest, das gleiche galt für das DAB 8. Diese Maßnahme der einmonatigen Aufbrauchsfrist hat wohl eher präventiven Charakter und wurde insbesondere im Hinblick auf mikrobiologische Probleme vorgeschlagen. So bewirkte die Einführung der Einmonatsfrist bei Augenärzten häufig Vorbehalte (93,94), insbesondere deshalb, weil nach deren Auffassung diese Frist zu kurz sei, um ein vollständiges Aufbrauchen zu gewährleisten.

Die Verlängerung auf nunmehr höchstens 6 Wochen nach Anbruch hat diesen Vorbehalten Rechnung getragen. Die Frage der Berechtigung einer solchen Aufbrauchsfrist im Hinblick auf chemische bzw. physikalische Stabilität, der im allgemeinen zuzustimmen ist, bedarf jedoch im besonderen bei ausgesprochen stabilitätsgefährdeten Wirk- und Hilfsstoffen einer eingehenden Überprüfung.

Hierzu liegen bisher nur wenige veröffentlichte Befunde vor. Nach Thoma und Schubert (100) konnten Gehaltsabnahmen während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei verschiedenen Adrenalin-Augentropfenpräparaten bei 20°C nachgewiesen werden. In Abhängigkeit von der untersuchten Augentropfen-Rezeptur traten Gehaltsverluste von teilweise über 10% nach etwa 4-wöchiger Abtropfdauer auf. Von den gleichen Autoren konnten physikalische Instabilitäten von Konservierungsmitteln durch Sorptionsverluste am Tropfermaterial anhand von Abtropfversuchen mit Modellösungen bei vielen Packmitteln festgestellt werden (100).

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die Berechtigung der nunmehr 6-wöchigen Aufbrauchsfrist an einem möglichst breiten Wirkstoffspektrum in Rezeptur- sowie Fertigarzneimitteln nachzuprüfen. Außerdem sollte die Notwendigkeit von kürzeren Aufbrauchsfristen als 6 Wochen bei besonders instabilen Augentropfen überprüft werden.

Die Untersuchungen befassen sich ausschließlich mit der physikalisch-chemischen Stabilität der Substanzen, mikrobiologische Fragestellungen sollten in diesem Zusammenhang nicht behandelt werden. Zur Wahl der Versuchsbedingungen mußten insbesondere die praktischen Gegebenheiten der Gebrauchssituation berücksichtigt werden.

Untersuchungsbedingungen

Um auch in der Praxis vorkommende, ungünstige Lagerbedingungen einzubeziehen, wurden die Präparate in der Regel bei 25°C im Temperaturprüfschrank aufrecht stehend gelagert. Fertigarzneimittel wurden in ihrer Originalverpackung belassen, andere zu prüfende Lösungen in handelsüblichen Packmitteln.

Ein weiterer Teil der Untersuchungen beschäftigte sich mit der möglichen Instabilität von Augentropfen im diffusen Licht. Hierzu entnahm man das Augentropfenbehältnis aus dem Sekundärpackmittel und bewahrte es im diffusen Licht bei Raumtemperatur auf.

Soweit nicht anders beschrieben, wurden nach Ermittlung eines Eingangsgehaltes 3 mal täglich 2 Tropfen in senkrechter Stellung abgetropft und nach bestimmten Zeitabständen Gehaltsbestimmungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind Mittelwerte von 4 unabhängig voneinander gelagerten Einzelpräparaten.

2. Ergebnisse der Untersuchungen

2.1 Instabilität bei Anwendung oxidationsempfindlicher Augentropfen

Bei besonders oxidationsempfindlichen Augentropfen wie Adrenalin-, Rifamycin-, Pirenoxin- sowie Physostigmin-Augentropfen sind deutliche Gehaltseinbußen nach einer Anwendungssimulation nachzuweisen.

2.1.1 Adrenalin-Augentropfen

Adrenalin wird in der Augenheilkunde als Sympathomimetikum mit direkter Wirkung auf α - und β -Rezeptoren eingesetzt. Die Zersetzung des Adrenalins durch Oxidation findet bevorzugt im alkalischen Milieu statt.

Befunde nach Anbruch

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung waren Fertigarzneimittel (Tab.45) sowie Rezepturaugenarzneimittel aus Pharmakopöen und Vorschriftensammlungen (Tab.46).

Präparat	Behältnis	Gehalt nach Anwendungssimulation		pH	Organoleptisch wahrnehmbare Veränderungen
		% d. Dekl.	Veränderung		
A	PE	103,9	+ 1,1	3,0	keine
B	Glas	107,74	- 1,8	6,8	rosa
C*	Glas	93,4	- 2,6	5,8	rosa
D	PE	85,3	- 17,5	6,3	stark rot
E	PE	85,5	- 20,2	6,2	stark rot

Tab. 45 Gehaltsveränderungen von Adrenalin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

* Präparat soll bis zur Anwendung kühl gelagert werden

Rezeptur *	Stabilisatoren *	Entkeimung *	Aufbewahrung nach Anbruch *	Gehaltsabnahme (%)	pH
Neutr. Epinephrin Augentropfen DAC 1%	Natriumdisulfit Kaliumhydroxychinolinsulfat	Sterilfiltration	1 Monat	2,6 - 10,5	7,0
Oculoguttae adrenalini neutrales FNA 1%	Ascorbinsäure Natriumdisulfit	Sterilfiltration	1 Monat	4,0	7,2
Oculoguttae adrenalini et zinci sulfatis FNA 0,25%	Natriumdisulfit	100°C/30' Dampfsterilisat.	1 Monat	keine	3,6
Oculoguttae adrenalini et adrenaioni FNA	Natriumdisulfit Natriumedetat	100°C/30' Dampfsterilisat.	1 Monat	0,7	3,4

Tab. 46 Zusammensetzung und Gehaltsveränderungen von Adrenalin-Rezepturaugentropfen nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

* Anforderung der entsprechenden Vorschriften-sammlungen

Fertigarzneimittel

Von den 7 Fertigarzneimitteln wurde ein Eingangswert bestimmt. Die Ergebnisse dieser Gehaltsbestimmung zeigen, daß die Gehalte bei allen Präparaten über 90% lagen.

Bei 2/3 der Präparate waren Stabilitätszuschläge von 4-8% nachweisbar.

Wie aus Tabelle 45 ersichtlich, kommt es bei den Präparaten A bis C nach der Anwendungssimulation zu geringen Gehaltsverlusten. Während beim Präparat A keine organoleptisch wahrnehmbaren Veränderungen nachzuweisen sind, findet man bei den Präparaten B und C leichte Verfärbungen. Im Chromatogramm des Präparates B ist außerdem die Abnahme eines Substanzpeaks, vermutlich eines Stabilisators, zu beobachten.

Deutliche Gehaltseinbußen von bis zu 20% nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation traten bei den Präparaten D und E auf.

Wie Abb. 34 zu entnehmen ist, werden bis zur 4. Woche der Anwendungssimulation nur geringe Gehaltseinbußen ermittelt, während im weiteren Verlauf deutliche Gehaltseinbußen, die auch mit Verfärbungen der Lösungen einhergehen, zu beobachten sind.

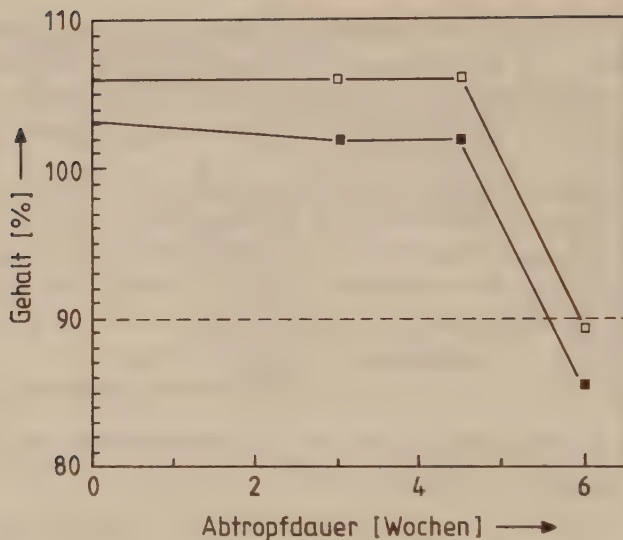


Abb. 34 Veränderung des Adrenalingehalts von Fertigarzneimitteln während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

-□- Präparat D

-■- Präparat E

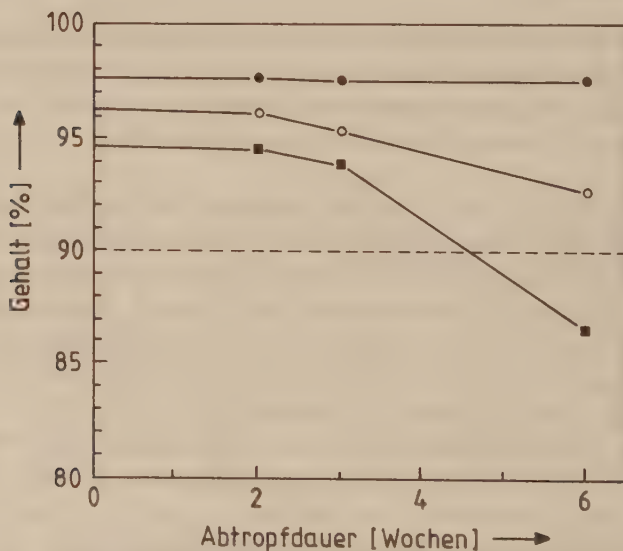


Abb. 35 Veränderung des Adrenalingehalts eines Fertigarzneimittels (Trockenpräparat) während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

-●- 4°C

-○- 20°C

-■- 25°C

Bei dem Präparat F handelt es sich um ein Trockenpräparat. In Abb.35 ist die Temperaturabhängigkeit der Instabilität gezeigt. Bei einer Aufbewahrung bei 25°C wird nach 6-wöchiger Anwendung die 90%-Grenze unterschritten, bei einer Lagerung nicht über 20°C werden geringere Gehaltseinbußen festgestellt.

Rezepturarzneimittel

Aus den bei den Adrenalin-Rezepturaugentropfen vorliegenden Ergebnissen erscheint eine Einteilung in 2 Gruppen sinnvoll (Tab.46):

Zu der ersten Gruppe sind die Zubereitungen mit sauren pH-Werten zu zählen. Es handelt sich hierbei um die Oculoguttae adrenalini et zinci sulfatis FNA sowie um die Oculoguttae adrenalini et adrenaloni FNA. Hier konnten im Rahmen der Fehlerbreite der Methode praktisch keine Gehaltseinbußen festgestellt werden. Ebenso geringe bis keine Gehaltseinbußen findet man bei dem Adrenalinderivat Adrenalon, welches als weiterer Inhaltsstoff in den Oculoguttae adrenalini et adrenaloni enthalten ist.

Die neutralen Adrenalin-Augentropfen FNA zeigen nach 6 Wochen Anwendung einen Gehaltsverlust von 4% (Tab.46).

Einfluß der Primärpackmittel

In Abb.36 ist die Instabilität der Neutralen Adrenalin-Augentropfen DAC nach 6-wöchiger Anwendungssimulation dargestellt. In Abhängigkeit vom eingesetzten Packmaterial kommt es zu Gehaltseinbußen von bis zu 10,5% beim Silikonkautschuktropfer, während in einem Polyethylenbehältnis abgefüllte Augentropfen lediglich einen Gehaltsverlust von 2,6% aufweisen. Bei den weiteren untersuchten Behältermaterialien findet man Mindergehalte von 4,6-5,9%.

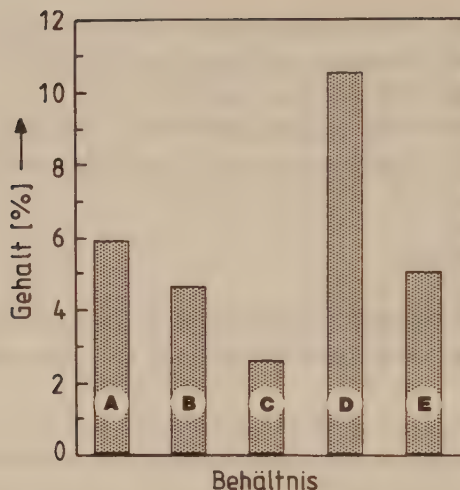
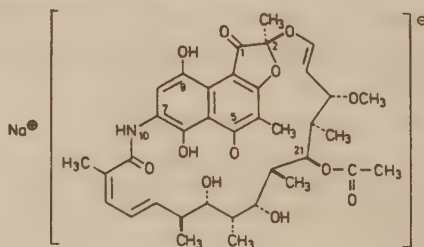


Abb. 36 Gehaltsabnahme von Neutralen Epinephrin-Augentropfen NRF in verschiedenen Behältnissen während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

- A Braunglas mit Tropfpipette Glas
- B Braunglas mit Tropfer Brombutylkautschuk
- C Vollkunststoffgefäß aus ND-PE
- D Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk
- E Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk

2.1.2 Rifamycin-Augentropfen

Unter den Rifamycinen, Antibiotika vom Ansamycin-Typ, besitzt Rifamycin-SV, das in der Augenheilkunde in Form des Natriumsalzes eingesetzt wird, die größte antimikrobielle Wirksamkeit. Es wird partialsynthetisch aus Rifamycin B über mehrere Syntheseschritte, zuletzt durch Verwendung milder Reduktionsmittel wie Ascorbinsäure, hergestellt.



Stabilitätsprobleme der Substanz in wäßriger Lösung

Für die oxidative Instabilität ist die Rückreaktion des letzten Syntheseschrittes zum antimikrobiell weniger wirksamen Rifamycin S bedeutsam. Dabei handelt es sich um ein Chinon-Hydrochinon-Redoxgleichgewicht, das durch Zugabe von Reduktionsmitteln wie Ascorbinsäure auf die Seite des Hydrochinons (Rifamycin SV) verschoben wird (99).



Befunde nach Anbruch

Wie die Untersuchungen zeigen, weisen 2 verschiedene Chargen eines handelsüblichen Fertigarzneimittels bei einer Restlaufzeit von 24 Monaten einen Gehalt von 107 bzw. 109,6% als Eingangswert auf. Aus Abb.37 ist ersichtlich, daß die untersuchten Muster in Abhängigkeit von der Häufigkeit und Dauer der Anwendung deutliche Gehaltsverluste von bis zu 20% aufweisen. Bei einer 6 mal täglichen Applikation wird bereits nach 2-wöchiger Anwendung die 90%-Grenze mit einem Restgehalt von 92,3% erreicht.

Die Erfahrungen bei der Versuchsdurchführung zeigten, daß diese Augentropfen mit 10 ml Inhalt bei Anwendungssimulation der maximal empfohlenen Dosis von 6 Tropfen pro Auge und Tag innerhalb dieses Zeitraumes nahezu vollständig aufgebraucht waren.

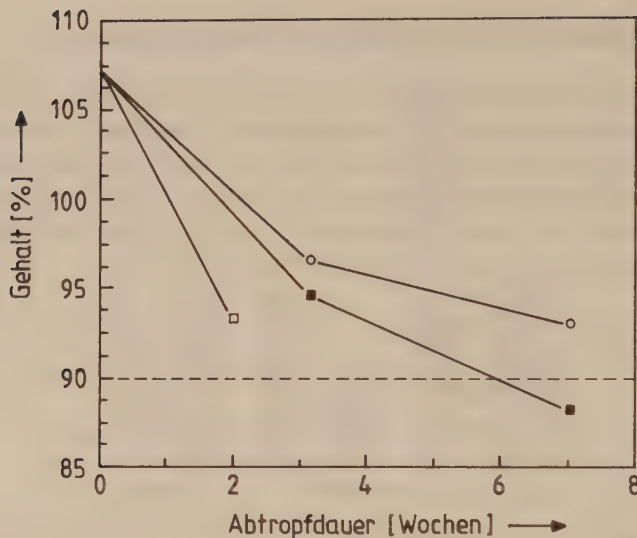
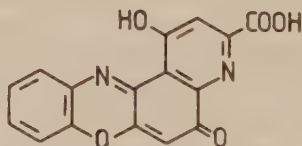


Abb. 37 Gehaltsveränderungen von Rifamycin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) während einer 7-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C in Abhängigkeit von der Anwendungshäufigkeit

- 3 x 1 Tropfen täglich (=Behandlung eines Auges)
- 3 x 2 Tropfen täglich (=Behandlung von beiden Augen)
- 5 x 2 Tropfen täglich (=maximal empfohlene Dosis zur Behandlung beider Augen)

2.1.3 Pirenoxin-Augentropfen

Das Phenoxazin-Derivat Pirenoxin-Na (Catalin-Na) wird zur Kataraktbehandlung ausschließlich in der Augenheilkunde eingesetzt.



Stabilitätsprobleme der Substanz in wässriger Lösung

Über die Stabilität liegen bisher keine veröffentlichten Befunde vor. Vom Hersteller des Augentropfen-Fertigarzneimittels

wird nach Rekonstitution eine lichtgeschützte Aufbewahrung gefordert und gleichzeitig die Anwendungsdauer auf 3 Wochen begrenzt. Die strukturelle Verwandtschaft dieses Phenoxazinderivates zu den Phenothiazinen weist auf ähnliche Abbaureaktionen wie bei diesen gut untersuchten Verbindungen hin. Es handelt sich überwiegend um licht- und sauerstoffinduzierte radikalische Abbaureaktionen (96). Zusätzlich erscheinen aufgrund der Hydrochinonstruktur entsprechende Oxidationsreaktionen als möglich.

Befunde nach Anbruch

In Abb.38 sind die Gehaltsabnahmen in Abhängigkeit von der Aufbewahrungstemperatur und Anwendungsdauer des als Trockenpräparates vorliegenden Fertigarzneimittels aufgeführt. Nach Rekon-

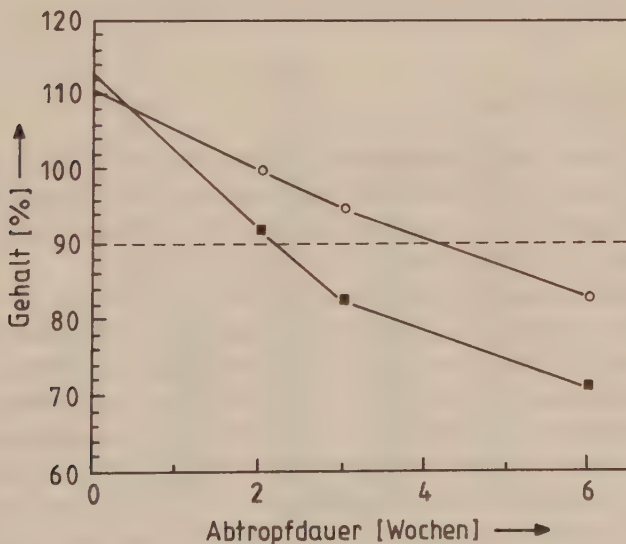


Abb. 38 Gehaltsveränderungen von Pirenoxin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation in Abhängigkeit von der Temperatur

-o- 20°C

-■- 25°C

stitution der Augentropfenlösung findet man nach 6 Wochen Anwendungssimulation bei einer Aufbewahrung bei 25°C nur noch einen Restgehalt von 72%, entsprechend 40% Gehaltseinbuße. Dabei wird die 90%-Grenze nach gut 2 Wochen Anwendungssimulation erreicht.

Das bei 20°C aufbewahrte Muster weist Gehaltseinbußen von 28% bei einem Restgehalt von 83% des deklarierten Gehaltes auf, die 90%-Grenze des Gehaltes wird nach ungefähr 4 Wochen unterschritten.

2.1.4 Physostigminsalicylat/sulfat-Augentropfen

Das aus den Kalabarrowbohnen gewonnene Physostigmin wird therapeutisch aufgrund seiner parasympathomimetischen Wirkung überwiegend als Miotikum zur Glaukombehandlung eingesetzt.

Die Substanz unterliegt in wäßriger Lösung einer kombinierten hydrolytischen und oxidativen Zersetzung (15).

Befunde nach Anbruch

In Tab.47 sind die Befunde der untersuchten Rezepturaugentropfen dargestellt. Die FNA- und NRF-Augentropfen weisen pH-Werte zwischen 3,0 und 3,5 auf, während für das Präparat aus dem 2. AB-DDR ein pH-Wert von 6,0 ermittelt wurde.

Nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation ergeben sich für die beiden relativ sauren Zubereitungen im Rahmen der Fehlerbreite der Methode keine signifikanten Gehaltsabnahmen. Bei der Zubereitung aus dem 2. AB-DDR findet man in Abhängigkeit vom eingesetzten Packmittel nach 6-wöchiger Anwendungssimulation nur etwas höhere Gehaltseinbußen bei gleichzeitiger Verfärbung. Die größte Gehaltsminderung von 3,3% weist die in einem Braunglasbehältnis mit einem Brombutylkautschukstopfer abgefüllte Lösung auf. Für die in einem Polyethylenbehältnis aufbewahrte Lösung wurden hingegen Gehaltsabnahmen von 1,4% gemessen.

Die in einem weiteren Versuch zusätzlich vorgenommene Lagerung

Rezeptur ¹⁾	Stabilisatoren ¹⁾	Ent- keimung ¹⁾	Aufbewah- rung nach Anbruch ¹⁾	Gehalts- abnahme (%)	pH
Physostigmin- Augentropfen 0,2% NRF	Natriumdisulfit	Steril- fil- tration	4 Wochen	0,8	3,5
Physostigmin- Augentropfen 0,5% 2. AB.DDR	-	Steril- fil- tration	4 Wochen	1,4 - 3,3	6,0
Ocuguttæ * Physostigmini 0,4% FNA	Natriumdisulfit Natriumedetat	100°C/30' Dampf- sterilis.	4 Wochen	1,0	3,4

Tab. 47 Zusammensetzung und Gehaltsveränderungen von Physostigminsalicylat-Rezeptur-Augentropfen nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

* enthält Physostigminsulfat

1) Anforderungen der entsprechenden Vorschriften-
sammlungen

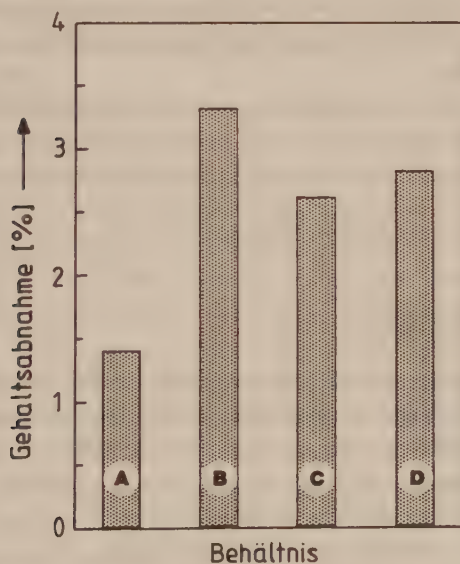


Abb. 39 Gehaltsabnahme von Physostigminsalicylat-Augentropfen 2. AB-DDR in verschiedenen Behältnissen während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

- A Vollkunststoffgefäß aus Polyethylen weiß
- B Braunglas mit Tropfer Brombutylkautschuk
- C Braunglas mit Tropfer Polypropylen
- D Vollkunststoffgefäß aus ND-PE opak

im diffusen Licht führte zu Gehaltseinbußen von 2,8% nach der 6-wöchigen Aufbewahrung.

Die untersuchten Fertigarzneimittel (2 Präparate) weisen im Rahmen der Fehlerbreite der Methode mit 1-2,2% nach 6 Wochen Anwendung keine signifikanten Gehaltsverluste auf. Das gute Stabilitätsverhalten dieser Lösungen kann auf die niedrigen pH-Werte zurückgeführt werden.

2.1.5 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer Aufbrauchsfrist bei wäßrigen Augentropfen.

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, sinkt bei Durchführung einer Anwendungssimulation bei 6 von 15 untersuchten Augentropfen-Zubereitungen der Wirkstoffgehalt noch vor dem Ende der Aufbrauchsfrist von 6 Wochen unter 90% ab. Dabei können sich höhere Schwankungen der Lagertemperatur zusätzlich negativ auswirken.

Nicht selten wird ein Unterschreiten des Stabilitätsgrenzwertes $t_{90\%}$ dadurch vermieden, daß die Hersteller dies mit Hilfe spezieller Stabilitätszuschläge zeitlich verschieben.

Im einzelnen sind folgende Befunde zu diskutieren:

Adrenalin-Augentropfen

Für die neutralen Adrenalin-Augentropfen FNA wurden Gehaltseinbußen in ähnlicher Größenordnung wie bei vorangegangenen Untersuchungen anderer Autoren gefunden (100). Die hier vorgenommene Aufbewahrung bei 25°C führt zu geringfügig höheren Gehaltsabnahmen.

Bei den neutralen DAC-Augentropfen hingegen konnten trotz erhöhter Aufbewahrungstemperatur von 25°C gegenüber 20°C die Ergebnisse anderer Autoren nicht voll bestätigt werden (100). Mit bis zu 10,5% wurden aber deutliche Verluste aufgefunden. Die bei Adrenalin-Augentropfen beobachteten Gehaltsabnahmen sind bei vorgegebener Temperatur und Häufigkeit der Applikation in ihrem Ausmaß vom pH-Wert der Zubereitung, dem einge-

setzten Stabilisatorkomplex sowie vom verwendeten Packmittel abhängig.

Bei den Zubereitungen mit niedrigen pH-Werten (Oculoguttae adrenalini et zinci sulfatis FNA, Oculoguttae adrenalini et adrenaloni FNA, Fertigarzneimittel A) ist der im Rahmen der Untersuchungen nahezu unveränderte Wirkstoffgehalt auf die höhere Stabilität des Adrenalins im sauren pH-Bereich zurückzuführen.

Soll jedoch auf physiologische, euhydrische bis neutrale pH-Werte eingestellt werden, spielen sowohl der verwendete Stabilisator-Komplex als auch das ausgewählte Packmittel eine wichtige Rolle.

Bei Langzeitlagerungen von Adrenalin-Augentropfen wurde eine optimale Stabilität durch Verwendung einer 3-fach Stabilisatorkombination mit Natriumpyrosulfit, N-Acetylcystein und Diethylentriaminpentaessigsäure (DPTA) erreicht (102). Natriumpyrosulfit soll in dieser Kombination Verfärbungen verhindern, dabei richten sich die einzusetzenden Konzentrationen nach der des Adrenalins.

Bei vergleichender Betrachtung der Gehaltseinbußen der neutralen Augentropfen DAC und FNA scheint der von den FNA eingesetzte Stabilisatorkomplex mit Natriumpyrosulfit und Ascorbinsäure der im DAC verwendeten Kombination von Natriumpyrosulfit und 8-Hydroxychinolinsulfat überlegen, obwohl bei Adrenalin-Modellösungen für beide Kombinationen bei ungeöffneten Behältnissen gleich große stabilisierende Effekte ermittelt wurden (102). Hier sind nicht zuletzt die Konzentrationsabhängigkeit der verwendeten Stabilisatoren sowie die möglichen Wechselwirkungen mit dem Behältnis zu berücksichtigen. Bei den Fertigarzneimitteln B und C sind die geringen Gehaltseinbußen wahrscheinlich auf die dort verwendeten Stabilisatorkombinationen zurückzuführen, für die jedoch keine Deklaration vorliegt.

Der Einfluß des Packmittels auf die Stabilität wird bei den Neutralen Epinephrin-Augentropfen DAC deutlich. Die Verwendung von Polyethylenbehältnissen scheint eine höhere Stabilität gegenüber Braunglasbehältnissen zu gewährleisten. Für die geringere Stabilität in Braunglasbehältnissen werden aus der Glaswand freigesetzte Schwermetallspuren verantwortlich gemacht (102,103).

Bei den Braunglasbehältnissen spielt auch der verwendete Tropfer eine wesentliche Rolle. Besonders hohe Instabilitäten findet man bei Silikonkautschuktropfern. Ursache hierfür könnte die erhöhte Sauerstoffdurchlässigkeit dieses Materials sein. Die Verwendung von Glaspipetten als Applikationshilfe scheint sich nicht nachteilig auf die Stabilität der Adrenalin-Augentropfen auszuwirken.

Die ausgeprägten Gehaltsabnahmen der Präparate D und E sind mit dem relativ hohen pH-Wert von 6,2 der Augentropfen sowie fehlenden bzw. unzureichenden Stabilisatoren zu erklären. Der verwendeten Aluminium-Polyethylen-Verbundfolie als Sekundärpackmittel kommt eine besondere Schutzfunktion zu. Die vermutlich schutzbegasten Augentropfen lassen nach Anbruch eine begrenzte Haltbarkeit notwendig erscheinen. Die vom Hersteller angegebene 1-monatige Verwendbarkeitsdauer ist somit voll gerechtfertigt.

Rifamycin-Augentropfen

Daß die Anwendungshäufigkeit einen bedeutenden Einflußfaktor auf die Stabilität darstellt, veranschaulichen die vorliegenden Ergebnisse. Mit zunehmender Anwendungshäufigkeit steigen die beobachteten Gehaltsverluste.

Die hohe Stabilität der nicht angebrochenen Muster findet durch das verwendete Packmittel und die Stabilisatorkombination eine Erklärung.

Die Augentropfen kommen schutzbegast in einem dichtverschlossenen Braunglasbehältnis in den Handel. Dadurch wird eine stabilitätsverbessernde, sauerstoffdichte und lichtgeschützte Lagerung ermöglicht.

Die verwendete Stabilisatorkombination Ascorbinsäure 0,1% und Kaliumdisulfit 0,02% wird bezüglich der Ascorbinsäure für die Stabilisierung des Rifamycins als wirksam bezeichnet (95). Das zusätzlich enthaltene PVP verbessert die Löslichkeit des Rifamycins SV und soll gleichzeitig stabilisierend wirken (104). Da mit zunehmender Dauer der Anwendung der Ascorbinsäure-Peak im Chromatogramm verschwindet, ist eine Erhöhung

der Ascorbinsäurekonzentration als Beitrag zur Stabilitätsverbesserung in Betracht zu ziehen.

Die vom Hersteller mit 4 Wochen angegebene Aufbrauchsfrist ist wohl auf die früheren Anforderungen des DAB 8 zurückzuführen und nicht als Einschränkung der nunmehr 6-wöchigen Frist zu betrachten. Diese Frist ist aber, wie die vorliegenden Befunde zeigen, prinzipiell gerechtfertigt, kann jedoch nur durch einen zusätzlichen Stabilitätszuschlag gesichert werden.

Die Auswirkungen der chemischen Instabilität auf die antimikrobielle Wirksamkeit sind aber zu relativieren, da das entstehende Zersetzungsprodukt Rifamycin S selbst antimikrobielle Eigenschaften - wenn auch in geringerem Ausmaß als Rifamycin SV - aufweist.

Pirenoxin-Augentropfen

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist auf eine besondere Instabilität dieser Augentropfen zu schließen. Als Stabilisator wird vom Hersteller Natrium-EDTA angegeben.

Die vom Hersteller vorgeschriebene Aufbrauchsfrist von 3 Wochen nach Rekonstitution der fertigen Lösung erscheint voll gerechtfertigt, wenn das Präparat lichtgeschützt und nicht über 20°C aufbewahrt wird. Die unter diesen Lagerbedingungen gefundenen Restgehalte von über 90% sind auch bei diesem Präparat nur mit einem vom Hersteller vorgenommenen Stabilitätszuschlag zu garantieren.

Physostigmin-Augentropfen

Wie bereits bei den Adrenalin-Augentropfen angegeben, wird das Ausmaß der Gehaltseinbußen bei den Physostigmin-Augentropfen vom eingesetzten Behältnismaterial, dem pH-Wert der Lösung sowie der verwendeten Stabilisatorkombination beeinflusst. Im Gegensatz zu den Adrenalin-Augentropfen kommt es bei gleichzeitiger Verfärbung der Lösungen zu geringeren Gehaltseinbußen. Die für die Physostigmin-Augentropfen 2. AB-DDR ermittelten Ergebnisse lassen auf eine höhere Stabilität bei Verwendung

von Polyethylenbehältnissen gegenüber Braunglasflaschen schließen. Für die geringere Stabilität in Braunglasbehältnissen wird der katalytische Einfluß von aus dem Glas freigesetzten Schwermetallkationen verantwortlich gemacht (103).

Die einwandfreie Anbruchsstabilität der FNA- und NRF-Physostigmin-Rezepturaugentropfen ist wohl in erster Linie auf die gegenüber den AB-DDR-Augentropfen (pH 6) wesentlich tieferen pH-Werte zwischen 3,0 und 3,5 zurückzuführen.

Das bei den FNA- und NRF-Augentropfen in einer Konzentration von 0,1% bzw. 0,05% eingesetzte Natriumdisulfit soll keine stabilisierenden Effekte aufweisen, sondern dient lediglich als Verfärbungsprotektor (16). Hohe Konzentrationen größer 0,5% zeigen sogar leicht prooxidative Effekte. Dabei werden Konzentrationen von 0,15% bei einem Physostigmingehalt von 0,5% als optimal erachtet.

Für die hohe Anbruchsstabilität der untersuchten Fertigarzneimittel sind neben der Verwendung von Polyethylenbehältnissen die tiefen pH-Werte von 3,0-4,0 sowie möglicherweise verwendete Stabilisatorkomplexe verantwortlich.

2.2 Instabilität bei Anwendung hydrolyseempfindlicher Arzneistoffe

Obwohl Hydrolysereaktionen kein spezielles Problem beim Anbruch von Augentropfen darstellen, sollte überprüft werden, inwieweit besonders rasch verlaufende Abbaureaktionen dieses Typs eine Begrenzung der Anwendungsdauer erfordern. Dies ist insbesondere in den Fällen notwendig, wenn Trockenpräparate nach Rekonstitution der fertigen Lösung oder tiefgefroren gelagerte Zubereitungen vom Patienten angewendet werden sollen. Die durch die jeweilige Stabilisierung stark verminderte Hydrolysegeschwindigkeit kann jetzt wieder beträchtliche Größenordnungen erreichen und eine Begrenzung der Aufbrauchsfrist nötig erscheinen lassen.

Als Beispiel für ein tiefgefroren gelagertes Präparat wurden Indometacin-Augentropfen FNA untersucht. Das Fertigarzneimittel Erythromycinlactobionat-Augentropfen wird dagegen als

Trockenpräparat eingesetzt.

In Abänderung der eingangs erwähnten Verfahrensweise wurden die zum Gebrauch fertiggestellten Augentropfen aufrecht stehend gelagert, auf das Abtropfen wurde verzichtet.

2.2.1 Indometacin-Augentropfen

Indometacin wird als Prostaglandinsäure-Synthetasehemmer in der Augenheilkunde prophylaktisch zur Entzündungshemmung bei Katarakt-Operationen eingesetzt.

Insbesondere im alkalischen Milieu wird hydrolytischer Abbau der Amidgruppierung beobachtet. Zersetzungsprodukte sind 4-chlorbenzoesäure sowie 5-Methoxy-2-Methyl-Indolylessigsäure. Als Säure ist die Verbindung wasserunlöslich, im alkalischen Bereich ist die Substanz jedoch unter Zersetzung löslich (15).

Die FNA-Augentropfen zeigen in Abhängigkeit von der Lagertemperatur teilweise beträchtliche Gehaltseinbußen (Abb.40). Die 90%-Grenze des Gehaltes wird bei einer Aufbewahrung bei 25°C bereits nach 10 Tagen, bei 20°C nach ungefähr 3 Wochen erreicht. Unter den Bedingungen einer Kühlschranklagerung findet man nach 30 Tagen 3% Abnahme.

2.2.2 Erythromycinlactobionat-Augentropfen

Erythromycin wird in Form des gut wasserlöslichen Lactobionates bei Infektionen des Auges mit vorwiegend grampositiven Bakterien eingesetzt.

Die Substanz gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika und enthält als Aglykon einen 14-gliedrigen Lactonring (Erythronolid), der mit 2 Zuckern glykosidisch verknüpft ist.

Das Stabilitätsoptimum wäßriger Lösungen liegt bei pH 8,5, während im schwach sauren Bereich innerhalb weniger Stunden eine rasche Inaktivierung erfolgt (25). Lösungen sind danach bei 4°C mindestens 8 Wochen haltbar, bei 37°C dagegen nur 4 Tage.

Da für unsere Untersuchungen keine geeigneten Vergleichssub-

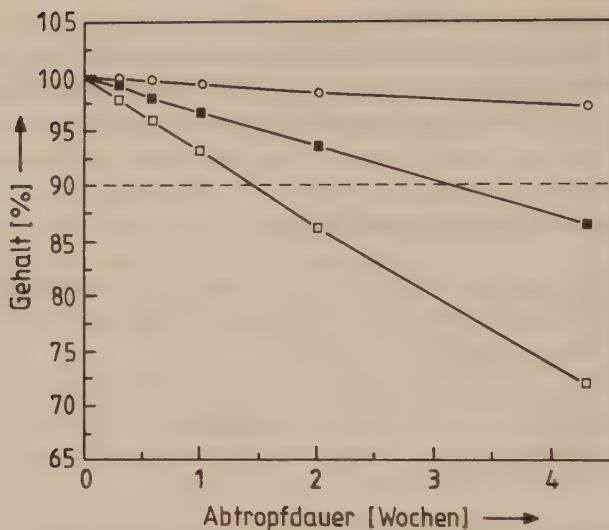


Abb. 40 Gehaltsveränderungen von Indometacin-Augentropfen FNA während einer 30-tägigen Anwendungssimulation in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

-○- 4°C

-■- 20°C

-□- 25°C

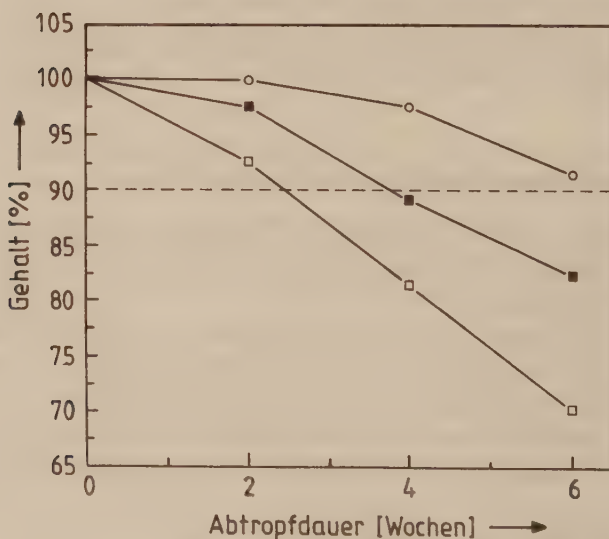


Abb. 41 Gehaltsveränderungen von Erythromycinlactobionat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation in Abhängigkeit von der Lagertemperatur

-○- 4°C

-■- 20°C

-□- 25°C

stanzen zur Verfügung standen, konnten lediglich die relativen Gehaltsabnahmen bestimmt werden. Eine vergleichende Untersuchung von Mustern mit unterschiedlichem Herstellungsdatum bestätigte jedoch die hohe Stabilität von nicht angebrochenen Trockenpräparaten.

Wie aus Abb.41 ersichtlich, findet man bei rekonstituierten Augentropfen in Abhängigkeit von der Lagerdauer und Aufbewahrungstemperatur Gehaltseinbußen von bis zu 30% gegenüber dem nicht gebrauchsfertig hergestellten Trockenpräparat.

So wird die 90%-Grenze bei 25°C Aufbewahrung nach 2-3 Wochen, bei 20°C nach ungefähr 4 Wochen erreicht, während im Falle der Kühlschrankschlagerung nach 6 Wochen Aufbewahrung 9% Gehaltsverlust zu verzeichnen war.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung nahm von anfangs pH 7,8 auf pH 7,2 ab.

2.2.3 Diskussion der Ergebnisse

Wie unsere Untersuchungen bestätigen, ist auch bei Augentropfen, die durch schnell verlaufende Hydrolysereaktionen Wirkstoffeinbußen zeigen, die Angabe von Verwendbarkeitsfristen gerechtfertigt.

Im Fall von Indometacin-Augentropfen FNA 0,1%, bei denen der Zusatz von N-Methylglucosamin als Lösungsvermittler und die gleichzeitige Pufferung mit Phosphatpuffer pH 7,4 eine ausreichende Löslichkeit gewährleisten, könnte die von den FNA angegebene Haltbarkeit bei einer Kühlschrankschlagerung von 4 Wochen auf mindestens 6 Wochen verlängert werden.

Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit den von anderen Autoren gemessenen Gehaltsabnahmen überein (105). Die von diesen Autoren verwendete spektralphotometrische Mehrkomponentenanalyse ist verglichen mit unserer HPLC-Methode weniger stabilitätsspezifisch. Dies mag der Grund für die beobachteten Unterschiede bei den bei 20°C gelagerten Mustern sein.

Auch bei den Erythromycinlactobionat-Augentropfen ist die Zeitspanne bis zum Erreichen der 90%-Grenze des Gehaltes in erster Linie von der ausgewählten Lagertemperatur abhängig.

Die Haltbarkeit von mindestens 8 Wochen bei Kühllagerung (25) konnte in ihrer Größenordnung bestätigt werden. Bei Aufbewahrung unter Bedingungen, wie sie dem praktischen Gebrauch beim Patienten entsprechen, ist aufgrund unserer Befunde die Angabe einer kürzeren Verwendbarkeitsfrist als 6 Wochen empfehlenswert.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei einer Lagertemperatur von 20°C die 90%-Grenze nach 4 Wochen erreicht wird. Die auch vom Hersteller angegebene 4-wöchige Verwendbarkeitsfrist ist jedoch vermutlich noch auf die Anforderungen des DAB 8 zurückzuführen und nicht auf entsprechende Stabilitätsuntersuchungen beim Hersteller.

Bei einer Aufbewahrung der rekonstituierten Augentropfen bei höheren Temperaturen, z.B. 25°C, kann diese Frist nur durch Verwendung eines Stabilitätszuschlages von etwa 10% gewährleistet werden.

Bei gebrauchsgemäßer Anwendung der Augentropfen von 2-stündlich 1-2 Tropfen in jedes Auge kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die Augentropfen nach ungefähr 1 Woche leertropft sind und sich das Problem einer Gehaltsabnahme auf Werte unterhalb 90% nicht stellt.

2.3 Instabilität bei Anwendung von Augentropfen, die durch Epimerisierung zersetzt werden

Bei den untersuchten Tetracyclinen, Tetracyclin und Oxytetracyclin, die bei intra- und extraokulären Infektionen eingesetzt werden, ist anzunehmen, daß unterschiedliche Zersetzungsreaktionen für die beobachteten Gehaltsverluste verantwortlich sind.

Epimerisierung an C-4 tritt bevorzugt im pH-Bereich zwischen 2 und 6 auf und führt in einer Gleichgewichtsreaktion zu der Epi-Verbindung mit 40 bis 50% Anteil.

Bei pH 2 entstehen unter Wasserabspaltung Anhydrotetracycline, die im Fall des Oxytetracyclins in einer Folgereaktion zu den epimeren α - und β -Apotetracyclinen weiterreagieren. Im basischen Milieu bilden sich unter Ringöffnung und anschließender

Lactonisierung Isoderivate mit Phthalid-Struktur. Neben diesen Zersetzungsreaktionen werden weitere Abbaureaktionen beschrieben (106).

Während die Epi-Verbindungen nur noch 5% der Wirksamkeit bezogen auf die unzersetzte Substanz aufweisen, wurde für die Epi-anhydroverbindungen eine hohe Nephrotoxizität nachgewiesen. So begrenzt das Arzneibuch beispielsweise beim Tetracyclin-HCl den Gehalt dieser Verunreinigungen auf 4% Epitetraacyclin bzw. jeweils 0,5% bei den Anhydrotetracyclinen.

Die gute Löslichkeit der Tetracycline als Hydrochloride bei pH 1,0 bis 2,0 kann zur Formulierung von Augentropfenpräparaten aus Verträglichkeitsgründen nicht herangezogen werden. Da die amphoteren Verbindungen in einem Bereich von 2-6 weitgehend unlöslich sind - der isoelektrische Punkt liegt bei etwa pH 4,8 - müssen die Lösungen auf pH 8-9 eingestellt werden, um gleichzeitig eine ausreichende Löslichkeit und Verträglichkeit zu ermöglichen.

2.3.1 Tetracyclin-Augentropfen

Stabilitätsprobleme der Substanz in wäßriger Lösung

Tetracyclin-HCl gehört zu den besonders instabilen Arzneistoffen. In 0,1N-Salzsäure-Lösung bleibt die antimikrobielle Wirksamkeit 48 Stunden erhalten, nach 8 Tagen vermindert sie sich um 60%. In Phosphatpuffer pH 8,8 wird die 50%-Grenze des Gehaltes nach 12 Stunden erreicht (96).

Befunde nach Anbruch

In einem Abtropfversuch von Tetracyclin-Augentropfen 0,5% FNA sollten die dort aufgeführten Angaben zur Aufbrauchsfrist überprüft werden. Von den FNA werden 3 Tage Verwendbarkeitsdauer nach Anbruch angegeben, bei Aufbewahrung im Kühlschrank verlängert sich diese auf 7 Tage.

Die Untersuchungen (Abb.42) wurden mit 2 unterschiedlichen Behältnissen bei verschiedenen Lagerbedingungen durchgeführt.

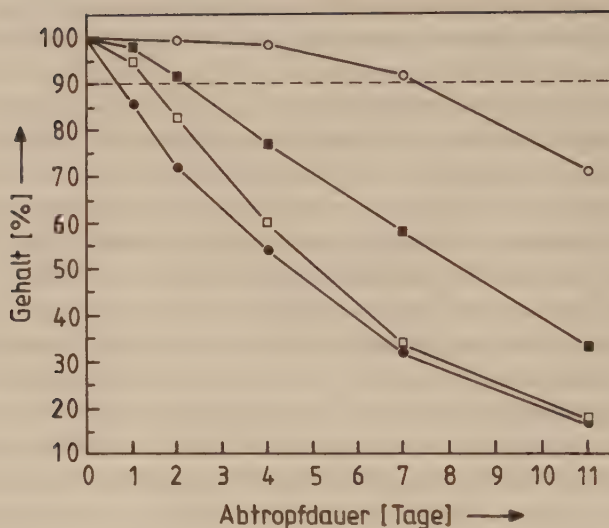


Abb. 42 Gehaltsveränderungen von Tetracyclin-Augentropfen FNA während einer 11-tägigen Anwendungssimulation in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

-○- 4°C -■- 20°C -□- 25°C -●- diffuses Licht

Die stärksten Gehaltseinbußen mit 15% nach 1-tägiger Anwendung sind bei Verwendung von Polyethylen-Kunststoffbehältnissen bei Raumtemperaturlagerung im diffusen Licht zu verzeichnen. Bei den in einem Braunglasbehältnis mit Brombutylkautschuk-Tropfer abgefüllten Augentropfen ergeben sich in Abhängigkeit von der Aufbewahrungstemperatur ebenfalls hohe Gehaltsverluste. Wird der Abtropfversuch bei 25°C durchgeführt, findet man nach 1 Tag ca. 6% Gehaltsverlust, nach 2 Tagen Anwendungssimulation ist die 90%-Grenze des Gehaltes deutlich unterschritten. Nur im Falle der Kühlschranklagerung ist eine Haltbarkeit von 7 Tagen gewährleistet. Im zugehörigen Chromatogramm konnte neben dem Epitetracyclin und Anhydrotetracyclin das Auftreten weiterer Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Als organoleptisch wahrnehmbare Veränderungen wurden Dunkelfärbungen der belasteten Lösungen festgestellt.

Ein derartig rasch eintretender Wirkstoffverlust macht verständlich, daß es im Gegensatz zu einer handelsüblichen Augensalbe keine wäßrigen Augentropfen im Handel gibt.

2.3.2 Oxytetracyclin-Augentropfen

Stabilitätsprobleme der Substanz in wäßriger Lösung

Oxytetracyclin-Lösungen weisen eine ungenügende Stabilität auf: Bei pH 1 bis 2,5 sollen sie 1 Monat haltbar sein (95), bei pH 7,5 erwies sich bei 37°C ein Borax-Phosphatpuffer mit 14% Wirkstoffverlust als optimal (3). Neuere Untersuchungen an Fertigarzneimitteln scheinen jedoch für eine wesentlich höhere Lagerstabilität zu sprechen (107).

Befunde nach Anbruch

Anhand eines Augentropfen-Fertigarzneimittels sollte die Anbruchstabilität überprüft werden. Für die untersuchten Chargen wurde ein Eingangsgehalt von 130-132% ermittelt.

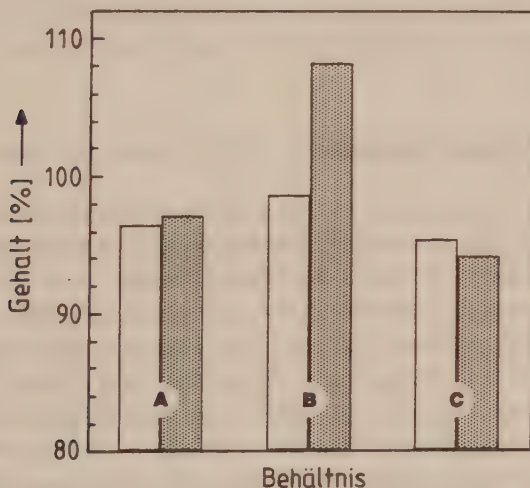


Abb. 43 Gehaltsveränderungen von Oxytetracyclin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) während einer Anwendungssimulation bei 25°C in verschiedenen Behältnissen

- A Braunglas mit Tropfpipette Glas
- B Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk
- C Vollkunststoffgefäß aus Polyethylen

□ 3 Wochen Anwendung

▨ 6 Wochen Anwendung

Da in einem Vorversuch bei Verwendung des Originalbehältnisses ein scheinbarer Mehrgehalt nach der Anwendungssimulation ermittelt werden konnte und dieser Befund überwiegend auf Dichtigkeitsprobleme zurückzuführen war, wurden als weitere Behältnisse eine handelsübliche Braunglasflasche mit Tropfpipette aus Glas sowie ein Polyethylenbehältnis in die Untersuchungen einbezogen.

Wie aus Abb. 43 hervorgeht, ergaben sich nach 3 Wochen Abtropfdauer Gehaltseinbußen zwischen 1,5 und 4,7%. Nach 6 Wochen Anwendungssimulation werden beim Originalbehältnis ein scheinbarer Mehrgehalt von 8,1%, bei der Pipettenflasche sowie dem Polyethylenbehältnis Mindergehalte von 3 bzw. 5,9% nachgewiesen.

In den zugehörigen Chromatogrammen ist die Zunahme eines Peaks unmittelbar vor dem Hauptpeak zu erkennen. Dabei handelt es sich vermutlich um Epioxytetracyclin. Bei allen 3 untersuchten Behältnismaterialien konnte ein nahezu identisches Verhältnis der beiden Peaks ermittelt werden.

Die pH-Werte der untersuchten Augentropfen sanken im gleichen Zeitraum von pH 8,8 auf pH 8,2-8,3.

2.3.3 Diskussion der Ergebnisse

Die in der Literatur beschriebenen hohen Instabilitäten für Tetracyclin-HCl-Augentropfen konnten auch im Rahmen der durchgeführten Aufbrauchsversuche bestätigt werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen wird die besondere Notwendigkeit einer Aufbrauchsfrist ersichtlich. Bei Kühlschranklagerung ist die Begrenzung der Verwendbarkeit durch die FNA auf 7 Tage gerechtfertigt. Die ohne Schutzlagerung vorgesehene weitere Haltbarkeitsbegrenzung der FNA von 3 Tagen müßte praktisch auf einen Tag reduziert werden, da bei einer 25°C Aufbewahrung bereits nach 2 Tagen die 90%-Grenze deutlich unterschritten wird.

Die toxikologische Bedeutung der entstehenden Abbauprodukte Epitetraacyclin und Anhydrotetracyclin (Epianhydrotetracyclin stand als Vergleichssubstanz nicht zur Verfügung) wird auf-

grund der lokalen Applikation dieser Zubereitungen für gering erachtet (106).

Die Gehaltsbestimmung der Oxytetracyclin-Augentropfen zeigte, daß das untersuchte Präparat einen beträchtlichen Stabilitätsschlag aufweist.

Innerhalb der 6-wöchigen Anwendungsfrist waren im Vergleich zu den Tetracyclin-HCl-Augentropfen nur relativ geringe Gehaltseinbußen nachzuweisen.

Bei Verwendung der Originalbehältnisse bei einem beschriebenen Präparat kam es sogar zu einem scheinbaren Mehrgehalt nach der simulierten Anwendung. Dieser ist auf die hohe Wasserdampfdurchlässigkeit des dort verwendeten Silikonkautschuk-Tropfermaterials zurückzuführen. Ein Austausch des Packmittels durch den Hersteller ist zu fordern.

Der auch bei Einsatz anderer, dichter Packmittel beobachtete Gehaltsverlust verdeutlicht die Notwendigkeit einer Aufbewahrungsfrist, die hier im Rahmen der vom Arzneibuch vorgegebenen Grenzen vorgenommen werden sollte.

2.4 Gehaltsverluste durch Sorption an Tropfvorrichtungen

Über die Wirkstoffabnahme bei Augentropfen durch physikalische Instabilität während einer praktischen Anwendung durch den Patienten liegen bisher lediglich Ergebnisse zur Sorption von Konservierungsmitteln vor (100). Am Beispiel von zwei Augentropfen-Fertigarzneimitteln sollte die Möglichkeit einer Sorption an das eingesetzte Tropfermaterial als Ursache für Wirkstoffverluste untersucht werden.

Auf die Wechselbeziehung zwischen Packmaterial und Paraoxon-Augentropfen AB-DDR, an der auch Tropfvorrichtungen beteiligt sind, wird an anderer Stelle eingegangen.

2.4.1 Bromhexin-Augentropfen

Bromhexin, eine Substanz mit sekretolytischen Eigenschaften, wird in der Augenheilkunde zur Behandlung des trockenen Auges eingesetzt.

Wäßrige neutrale und saure Lösungen zeigen nach 5-jähriger Lagerung bei 20°C weniger als 1% Wirkstoffverlust (101).

Befunde nach Anbruch

Die Anwendungssimulation wurde mit 2 verschiedenen Tropfvorrichtungen durchgeführt, da der Hersteller zwischenzeitlich den früher verwendeten Silikonkautschuktropfer bei neuen Chargen des Präparates durch eine Tropfpipette aus Glas ersetzt hatte. Erwartungsgemäß findet man nach 6 Wochen Anwendungssimulation bei dem Verhältnis mit Tropfpipette keine Wirkstoffabnahme (Abb.44).

Im Gegensatz dazu belaufen sich die Gehaltseinbußen bei Verwendung des Silikonkautschuktropfers als Applikationshilfe im gleichen Zeitraum in einer Größenordnung von 12-13%. Hierbei ist kein wesentlicher Unterschied zwischen dem 20°C- bzw. 25°C-Muster festzustellen.

2.4.2 Sorption des Konservierungsmittels Chlorobutanol bei einem Augentropfenpräparat mit Ecothiopathiodid als Wirkstoff

Die Frage der Bindungsmöglichkeit am Tropfermaterial wurde am Beispiel des Konservierungsmittels Chlorobutanol in dem Ecothiopathiodid-Augentropfen-Fertigarzneimittel überprüft.

Befunde nach Anbruch

Wie aus Abb.45 erkennbar, findet man nach 3 Wochen Anwendung der aus dem Trockenpräparat rekonstituierten Lösung eine Gehaltsabnahme des Chlorobutanols von anfangs 80% des deklarierten Wertes auf Werte von nur noch 20% bzw. 28% Restgehalt bei

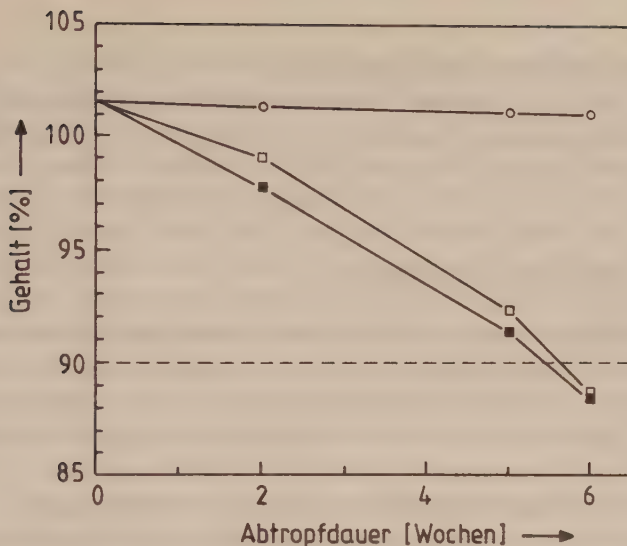


Abb. 44 Gehaltsveränderungen von Bromhexin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) durch Sorption während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation

-○- 20°C Braunglas verschlossen
 -□- 20°C Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk
 -■- 25°C Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk

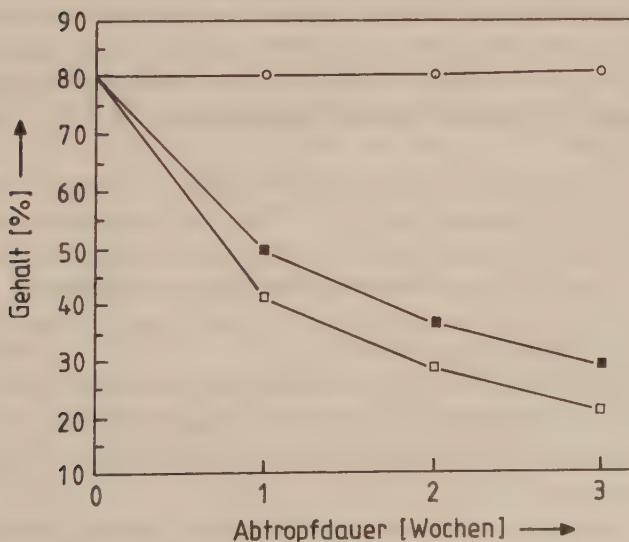


Abb. 45 Gehaltsveränderungen von Chlorobutanol in einem Augentropfen-Fertigarzneimittel während einer 3-wöchigen Anwendungssimulation

-○- 25°C, Behältnis verschlossen
 -■- 20°C -□- 25°C

einer Aufbewahrungstemperatur von 25°C bzw. 20°C.

Eine zu Vergleichszwecken rekonstituierte Lösung zeigte bei dicht verschlossener Lagerung bei 20°C dagegen keine Gehaltsverluste.

2.4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Packmittelauswahl, um Sorptionsverluste zu vermeiden. Im Falle der Bromhexin-Augentropfen wurde der sorptionsbedingten Gehaltsabnahme vom Hersteller dadurch Rechnung getragen, daß der bisher verwendete Silikonkautschuk-Tropfer durch eine inerte Glaspipette ausgetauscht worden war.

Die geringe Abweichung der gemessenen Restgehalte bei den Lagertemperaturen von 20 und 25°C ist auf den kompensatorischen Einfluß zunehmender Undichtigkeit der Silikonkautschuktropfer bei steigender Temperatur zurückzuführen.

Auch bei dem mit Chlorobutanol konservierten Fertigarzneimittel sind die Gehaltsverluste während der begrenzten Anwendung auf eine physikalische Instabilität infolge Sorption zurückzuführen, wie die Gehaltskonstanz bei der vergleichsweise dicht verschlossen gelagerten Augentropfenlösung bei 20°C beweist.

Gehaltsverluste durch Sorption bzw. Permeation sind für diese Substanz häufig beschrieben (110-114). Bei Untersuchungen des Ausmaßes einer Bindung durch Sorption an Behältermaterialien müssen weitere Möglichkeiten des Gehaltsverlustes bei Chlorobutanol infolge Hydrolyse (108-109) und Flüchtigkeit (114) in Betracht gezogen werden.

Diese liegen jedoch für den Untersuchungszeitraum von 3 Wochen und die Abtropfsimulation mit fest verbundenen Tropfeinrichtungen sowie kurzzeitiger Öffnung der Behältnisse in Bereichen von kleiner als 1-2%.

Solche Annahmen werden durch Befunde aus unserem Arbeitskreis bestätigt (100), bei denen ein Chlorobutanol-Verlust in Augentropfen durch Hydrolyse und Sorption in der Größenordnung von

1,5-2,5% im Rahmen einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei künstlichen Tränenflüssigkeiten auftrat.

Das hier gewählte Beispiel eines Fertigarzneimittels macht deutlich, welches Ausmaß solche Verluste an einem PVC-Tropfer erreichen können. Auch bei Berücksichtigung der vom Hersteller aus Stabilitätsgründen des Wirkstoffes (3) bereits auf 3 Wochen eingeschränkten Aufbrauchsfrist der fertigen Lösung sollten die möglichen Auswirkungen des Konservierungsmittelverlustes auf die mikrobielle Stabilität in Erwägung gezogen werden.

2.5 Gehaltsverluste von Wirkstoffen in Augentropfen-Präparaten durch Photoinstabilität

Um einen möglichst vollständigen Überblick über Einflußfaktoren auf Gehaltseinbußen von Augentropfen während der Anwendung durch den Patienten zu erhalten, wurde auch die Photoinstabilität von Augentropfen in ihrem Originalbehältnis nach Entnahme aus dem Umkarton in die Untersuchungen einbezogen. Dazu wurden die besonders lichtempfindlichen Augentropfen mit Chloramphenicol und Dexamethasonphosphat als Beispiel ausgewählt. In Abwandlung der eingangs erwähnten Verfahrensweise wurden die Zubereitungen nach Entnahme aus dem Sekundärpackmittel im diffusen Tageslicht bei Raumtemperatur gelagert.

2.5.1 Chloramphenicol-Augentropfen

Tab.48 zeigt, daß Muster des Chloramphenicol-Präparates E nach 7-wöchiger Aufbewahrung im diffusen Tageslicht Gehaltseinbußen von 23,6% aufweisen. Bei Präparat B hingegen konnten in einem weiß-opak eingefärbten Polyethylenbehältnis keine Mindergehalte festgestellt werden.

2.5.2 Dexamethason-Augentropfen

Die Ergebnisse einer 6-wöchigen Aufbewahrung von 4 verschiedenen Dexamethason-Augentropfen sind in Tab.48 aufgeführt. Bei diesen kommt es in Abhängigkeit vom Behältermaterial zu Gehaltsabnahmen von bis zu 5,4% beim Präparat D (Vollkunststoffbehältnis-Polyethylen, naturbelassen), während beim Präparat C praktisch keine Gehaltseinbußen feststellbar sind (Vollkunststoffbehältnis-Polyethylen, schwach opakisiert).

Präparat	Wirkstoff	Konzentration (%)	Packmittel	Gehaltsabnahme (%)
A	Dexamethasonphosphat-Natrium	0,1	Polyethylen natur	1,0
B	Dexamethasonphosphat-Natrium	0,11	Polyethylen natur	5,0
C	Dexamethasonphosphat-Natrium	0,1	Polyethylen opakisiert	1,0
D	Dexamethasonphosphat-Natrium	0,1	Polyethylen natur	5,4
E	Chloramphenicol	0,4	Polyethylen natur	23,6
F	Chloramphenicol	0,6	Polyethylen weiß-opak	0

Tab. 48 Photoinstabilität von Augentropfen-Fertigarzneimitteln im Primärpackmittel nach 6-wöchiger Aufbewahrung im diffusen Tageslicht

2.5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß lichtinduzierte Gehaltseinbußen auch unter den Bedingungen einer Anwendung beim Patienten eintreten können.

Um eine ausreichende Stabilität der Augentropfen zu gewährleisten, muß das Primärpackmittel besonders sorgfältig ausgewählt werden. Dabei ist nach den vorliegenden Ergebnissen zu

berücksichtigen, daß gerade die bei Augentropfen häufig verwendeten naturbelassenen Polyethylen-Fläschchen auch gegenüber diffusem Tageslicht keinen vollständigen Lichtschutz bieten.

Bei den Chloramphenicol-Augentropfen konnten im Falle des Präparates A deutliche Gehaltseinbußen festgestellt werden. Die Bildung von Nitrobenzaldehyd und weiteren Abbauprodukten geht mit einer Gelbfärbung der Lösung einher. Insbesondere Nitrobenzaldehyd wird für Nebenwirkungen verantwortlich gemacht (115).

Aus den angeführten Beispielen ergibt sich die zwingende Notwendigkeit eines nicht zu übersehenden Hinweises für den Anwender, solche Zubereitungen nach der Applikation im Umkarton zu lagern. Nur dann können die Vorteile einer Sichtkontrolle der Lösungen bei Verwendung naturbelassener Polyethylenbehälter ohne Einschränkung der Arzneimittelsicherheit genutzt werden. Da erfahrungsgemäß Verbraucher gewohnt sind, Arzneimittel ohne Umkarton zu lagern und zu benutzen, sollten aus Gründen der Arzneimittelsicherheit lichtempfindliche Augentropfenpräparate jedoch grundsätzlich in lichtundurchlässigen Primärpackmitteln verabreicht werden.

2.6 Augentropfen ohne anwendungsbedingte Stabilitätsprobleme

Die bisher von uns untersuchten, in den Aufbrauchsfristen problematischen Augentropfen-Zubereitungen repräsentieren nur einen geringen Anteil der am Markt befindlichen Präparate. Anhand weiterer Präparate sollten deshalb Daten erstellt werden, um konkrete Angaben zur Notwendigkeit einer generellen Aufbrauchsfrist machen zu können.

Für die Untersuchungen wurden, wie Tab. 49 zeigt, 12 Wirkstoffe in 53 Fertigarzneimitteln ausgewählt, für die teilweise Instabilitäten in der Literatur beschrieben werden.

Unter den von uns untersuchten Augentropfenpräparaten befinden sich Anästhetika, Corticoide, Chemotherapeutika, Virustatika, gefäßaktive Substanzen, Glaukummittel und Vitamine.

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	untersuchte Präparate Anzahl	Gehaltsveränderungen (%)
Trifluorthymidin	Virustatika	3	-0,5 bis +0,2
Dexamethasonphosphat	Corticoide	9	-2,2 bis +1,2
Oxybuprocain	Lokalanästhetika	2	keine
Proxymetacain	Lokalanästhetika	7	-1,7 bis +1,0
Sulfisoxazol	Chemotherapeutika	1	+1,7
Sulfacetamid	Chemotherapeutika	3	-2,0 bis -2,5
Timololmaleat	Glaukommittel	3	-1,1 bis +1,1
Dipivefrin	Glaukommittel	3	-0,4 bis +2,0
Dexpanthenol	Vitamine	2	0 bis +1,7
Thiamin	Vitamine	7	-1,8 bis +2,0
Phenylephrin	Gefäßaktive Subst.	10	-2,5 bis +2,0
Synephrin	Gefäßaktive Subst.	3	-2,0 bis +2,5

Tab. 49 Gehaltsveränderungen von Augentropfen-Fertigarzneimitteln nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

Die Gehaltsveränderungen nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation liegen in einer Größenordnung bis zu $\pm 2,5\%$. Neben geringen Gehaltsabnahmen treten auch scheinbare Mehrgehalte auf.

Bei der Beurteilung dieser Untersuchungsergebnisse muß die Schwankungsbreite der jeweiligen Bestimmungsmethode berücksichtigt werden. Da für die Untersuchungen jeweils 3 Proben einbezogen wurden, können bei zugrundeliegender durchschnittlicher Standardabweichung von 1% statistisch signifikante Unterschiede erst in einer Größenordnung von 2-2,5% erkannt werden. Obwohl auch unter diesen Voraussetzungen für ein Viertel der untersuchten Zubereitungen geringe, aber statistisch signifikante Gehaltsabnahmen während des 6-wöchigen Anwendungszeitraumes festgestellt werden können, sind die Auswirkungen für die pharmazeutische Praxis nicht erheblich.

Die Notwendigkeit einer Aufbrauchsfrist von 6 Wochen läßt sich aus Gründen der chemischen Stabilität für diese Präparate nicht ableiten.

3. Sind Aufbrauchfristen für Augentropfenpräparate in Mehrdosenbehältnissen aus Gründen der chemischen und physikalischen Instabilität notwendig?

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Festlegung von Aufbrauchfristen für Augentropfen aufgrund chemischer oder physikalischer Instabilitäten in zahlreichen Fällen durchaus gerechtfertigt ist.

Zur Notwendigkeit von Aufbrauchfristen für Augentropfen

Instabilitäten bei Anwendung oxidationsempfindlicher Augentropfen bewirken danach Gehaltsverluste von bis zu 40 Prozent. Problemарzneistoffe sind dabei, geordnet nach der Höhe des Wirkstoffverlustes, Pirenoxin, Rifamycin, Adrenalin und Phystigmin.

Weitere chemische Instabilitäten, wie rasch verlaufende Hydrolysen von Trockenpräparaten bzw. schutzgelagerten Präparaten sowie Gehaltsabnahmen infolge Epimerisierung, verbunden mit weiteren sauerstoffabhängigen Abbaureaktionen, unterstreichen auch in diesem Bereich die Notwendigkeit der Angabe von Aufbrauchfristen.

Die hydrolytischen Zersetzungen von Erythromycinlactobionat- und Indometacin-Augentropfen betragen beispielsweise bei Raumtemperatur bis zu 35% innerhalb 6 Wochen.

Ein Beispiel für eine ausgesprochen hohe Instabilität, bedingt durch Epimerisierung in Verbindung mit oxidativer Zersetzung stellen die Tetracyclin-Augentropfen FNA dar. Hier kommt es bereits nach 11-tägiger Anwendungsdauer zu Gehaltsverlusten von bis zu 80%.

Daß Sorptionsvorgänge an Tropftüllen zu erheblichen Verlusten an Konservierungsmitteln während einer Anwendung durch den Patienten führen können, wurde bereits in unserem Arbeitskreis am Beispiel wirkstofffreier isotoner Modellösungen gezeigt (100). Als besonders auffällig infolge rascher Konservierungsmittelbindung erwiesen sich insbesondere Tropfer aus Silikonkautschuk und Naturgummi. Dabei waren insbesondere hohe Sorp-

tionsverluste für Chlorobutanol und Phenylquecksilbersalze festzustellen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse beweisen, daß auch bei Fertigarzneimitteln solche Sorptionsvorgänge eine Rolle spielen können. Im Fall des Konservierungsmittels Chlorobutanol wurden Verluste von etwa 60 Prozent an einem PVC-Tropfer festgestellt.

Neben Konservierungsmitteln können auch Wirkstoffe von Sorptionen betroffen sein. Sorptionsverluste konnten bei Bromhexin und im Falle von Paraoxon in Größenordnungen zwischen 15 bis 50% nachgewiesen werden.

Des weiteren können infolge Photoinstabilität bei besonders lichtempfindlichen Augentropfen nach Aufbewahrung der aus dem Umkarton entnommenen Behältnisse im diffusen Tageslicht Gehaltsabnahmen von teilweise 20% eintreten. Als problematisch erweisen sich dabei insbesondere die Augenarzneistoffe Chloramphenicol und Dexamethasonphosphat.

Bei diesen Abbauvorgängen konnten während der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist in 2 Fällen auch toxische Abbauprodukte nachgewiesen werden. So traten bei Tetracyclin-Augentropfen die nephrotoxischen Anhydro-Verbindungen auf. Der Anteil des bei der Belichtung von Chloramphenicol-Augentropfen entstehenden und von uns qualitativ nachgewiesenen Nitrobenzaldehyds wird von anderer Seite mit 30-40% angegeben (115).

Zur Frage der Notwendigkeit und Zeitdauer der Aufbrauchsfrist im Einzelfall

Aus den Befunden läßt sich ableiten, daß Aufbrauchsfristen für jede Zubereitung individuell festgelegt werden müssen, da zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit, wie die vorliegenden Befunde zeigen, durchaus kürzere Aufbrauchsfristen als 6 Wochen notwendig sein können.

Geeignete Maßnahmen, die Stabilität von Augentropfen während einer Anwendung zu verbessern, sind nach unseren Befunden:

- Auswahl geeigneter Packmittel, die möglichst geringe Wirkstoff- bzw. Konservierungsmittelsorption zeigen
- Ausreichender Lichtschutz im Augentropfen-Fläschchen bei photoinstabilen Zubereitungen
- Einsatz geeigneter Redoxstabilisatoren in einer für die Aufbrauchsfrist ausreichenden Konzentration bei oxidationsempfindlichen Präparaten.

Auf diese Weise können sowohl Fertigarzneimittel als auch Augentropfen aus Rezepturformularen stabilisiert werden. Durch solche Maßnahmen treten dann in der Regel auch keine Haltbarkeitsunterschiede zwischen Fertigarzneimitteln und Rezeptur-Augentropfen während einer Anwendung durch den Patienten ein.

Bei der Festlegung von Aufbrauchsfristen für Rezeptur-Augentropfen aus Arzneibüchern bzw. Formularen muß die Möglichkeit einer Abgabe von im Rahmen der Defektur hergestellten, bereits gelagerten Augentropfen an den Patienten in Betracht gezogen werden, die keine Restgehalte von 100% mehr aufweisen. Bei derartigen Zubereitungen können Gehaltsabnahmen von 5-10% während der Anwendung zum deutlichen Unterschreiten der 90%-Grenze des Gehalts führen, außer es werden Stabilitätszuschläge vorgenommen. Dies gilt um so mehr, als beim Verbraucher deutlich ungünstigere Lagerbedingungen, insbesondere auch zeitweilig höhere Temperaturen als 25°C, angenommen werden müssen.

Bei besonders instabilen Zubereitungen ist deshalb eine defekurmäßige Herstellung auf Vorrat abzulehnen. Augentropfenpräparate die davon betroffen sein können, sind insbesondere Tetracyclin-, Pirenoxin-, Rifamycin-, Paraoxon-, Indometacin-, Adrenalin- und Physostigmin-Augentropfen.

Bei einigen dieser Wirkstoffe bestünde die Möglichkeit, durch Schutzlagerungen in der Apotheke bzw. beim Verbraucher das Ausmaß der Zersetzung zu begrenzen. In jedem Fall erscheint die 6-wöchige Aufbrauchsfrist als zu lang.

In den Fällen, in denen Augentropfen-Rezepturen aufgrund ärzt-

licher Verordnung anzufertigen sind, sollte der Apotheker nach Möglichkeit auf bestehende Rezepturvorschriften zurückgreifen. Anderenfalls ist bei besonders instabilen Zubereitungen aus Sicherheitsgründen eine Verkürzung der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist zu fordern.

Aufbrauchsfrist, Anwendungshäufigkeit und Behältergröße

Die Begrenzung der Behältergröße bis zu 10 ml schafft für Augentropfen im Dauergebrauch bereits Beschränkungen der Anwendungsdauer.

Bei der Annahme einer 3xtäglichen Applikation kann bei Zugrundelegung der Spannen der Tropfengrößen von einer maximal möglichen Anwendungsdauer von 25 bis 45 Tagen bei 10ml-Behältern ausgegangen werden.

Eine Beschränkung der Behältnisgröße auf 5ml kann deshalb eine zusätzliche Begrenzung der Anwendungsdauer herbeiführen und damit bei ungenügender Stabilität nötige Verkürzungen der Aufbrauchsfrist überflüssig machen.

Die Frage einer Verlängerung der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist scheint sich nur in Einzelfällen zu stellen. Bei Präparaten, die nur zeitweise angewendet werden und die bei Beendigung der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist nicht vollständig verbraucht sind, könnte diese in Betracht zu ziehen sein. Dazu müßten insbesondere die Daten der chemischen, physikalischen und mikrobiellen Stabilität eine solche Verlängerungsmöglichkeit erlauben. Eine solche Maßnahme könnte nur im Zusammenhang mit den vom Hersteller der Zulassungsbehörde eingereichten Daten erfolgen. Zur Zulassung fordert das BGA heute vom Hersteller Angaben über die Dauer der Haltbarkeit rekonstituierter Darreichungsformen. Auch für Darreichungsformen, wie z. B. Flüssigkeiten, die im Behältnis schutzbegast wurden, sind solche Angaben zur Haltbarkeit nach Anbruch zu machen. In der zur Zulassung vorzulegenden Dokumentation sind daher die Ergebnisse entsprechender Prüfungen bei den vom pharmazeutischen Unternehmer

vorgesehenen Aufbewahrungsbedingungen aufzuführen (76).

Unsere Untersuchungsergebnisse weisen daraufhin, daß die Wahl der Durchführungsmodalitäten solcher Anbruchsversuche sorgfältig zu planen ist. Dabei sollten die praktischen Gegebenheiten der Anwendungssituation berücksichtigt werden.

Diese Anwendungssimulation läßt sich zur Untersuchung der chemischen und physikalischen Instabilität von Wirkstoffen und Konservierungsmitteln wesentlich einfacher vollziehen, als für die Überprüfung der mikrobiologischen Stabilität. Bei letzterer sind ungünstige hygienische Bedingungen sowie Auswirkungen des Kontaktes der Abtropfvorrichtung mit dem infizierten Auge nicht vorhersehbar und dementsprechend nicht zu simulieren.

Im Falle der Rifamycin-Augentropfen konnte von uns die Abhängigkeit der Instabilität von der Applikationshäufigkeit gezeigt werden. Diese hatte zur Folge, daß der Redoxstabilisator Ascorbinsäure durch intensiven Kontakt mit Luftsauerstoff rascher abgebaut und dadurch der Wirkstoffgehalt schneller vermindert wurde. Auch bei Sorptionsvorgängen sind solche Einflüsse durch Veränderung der Einwirkungsdauer denkbar. Bei Einhaltung vorgegebener Durchführungsmodalitäten wie Aufbewahrung bei 25°C und 3-mal täglicher Applikation können solche Versuchsergebnisse jedoch zur Erstellung von Aufbrauchsfristen aus Gründen der chemischen und physikalischen Stabilität herangezogen werden.

Die Notwendigkeit einer generellen 6-wöchigen Aufbrauchsfrist ist zudem unter dem Gesichtspunkt einer möglichen mikrobiellen Kontamination zu führen.

Bisher durchgeführte Untersuchungen zeigten, daß wäßrige Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen nur dann mikrobiell kontaminiert wurden, wenn keine ausreichende Konzentration an Konservierungsmitteln vorhanden war. Wie Untersuchungen von Wiedemann (92) und Mitarbeitern zu entnehmen ist, waren bei 148 untersuchten wäßrigen Augentropfen lediglich 4 Präparate von mikrobiellen Kontaminationen betroffen. Zusammenhänge zwischen Anwendungsdauer und Kontaminationsrate bei gebrauchten

Augentropfen wurden in der Untersuchung nicht festgestellt. Diese Befunde zeigen, daß Augentropfen offenbar solange mikrobiell stabil bleiben, als eine dafür ausreichende Konzentration eines geeigneten Konservierungsmittels auch gewährleistet werden kann.

Aus Sicherheitsgründen erscheint eine allgemeine 6-wöchige Aufbrauchsfrist grundsätzlich als gerechtfertigt, da sie eine Sicherheitsspanne gegenüber unkontrollierbaren Veränderungen bei nicht bestimmungsgemäßer Handhabung und Lagerung in der Hand des Verbrauchers darstellt.

Wie die Untersuchungen zeigen, kann diese Frist jedoch in nicht wenigen Fällen unterschritten werden und dadurch die Notwendigkeit bestehen, im Einzelfall kürzere Aufbrauchsfristen anzugeben.

V. Beeinflussung der Arzneimittelsicherheit von Augentropfen durch das Packmittel

Bei der Verbesserung der Arzneimittelqualität und -sicherheit kommt den Packmitteln eine immer größere Bedeutung zu.

Gesetzliche Anforderungen

Anforderungen an Packmittel, welche in direktem Kontakt mit der Arzneiform stehen, müssen insbesondere der Arzneimittelprüfrichtlinie § 26 AMG (z. Zt. Entwurf), dem Deutschen Arzneibuch 9. Ausgabe und den Anforderungen der Zulassungsbehörden entsprechen.

In der zur Zeit noch als Entwurf vorliegenden Arzneimittelprüfrichtlinie werden Behältnisse den Ausgangsstoffen rechtlich gleichgestellt.

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muß die Unbedenklichkeit und Eignung des Packmittels gewährleistet sein. Während der deklarierten Haltbarkeitsfrist muß durch entsprechende Versuche ausgeschlossen werden, daß weder Packmittelinhaltsstoffe in die Zubereitung diffundieren noch wertbestimmende Arzneimittelbestandteile vom Behältnismaterial adsorbiert werden. Insbesondere Untersuchungen zur Licht-, Gas- und Feuchtigkeitsdurchlässigkeit müssen durchgeführt werden. Falls durch das Behältnis eine Dosierung des Arzneimittels vorgegeben wird, muß diese reproduzierbar sein (117).

Im DAB 9 schließlich werden detaillierte Angaben zu den einzelnen Behältnissen gemacht. Grundforderung ist auch bei Augentropfen, daß es weder zur Diffusion von wirksamen Bestandteilen oder Konservierungsmitteln in oder durch das Packmittel, noch zur Abgabe von Fremdsubstanzen aus dem Packmittel kommen darf.

Diese Anforderungen beziehen sich nicht nur auf den pharmazeutischen Unternehmer, sondern gelten auch für die Eigenherstellung von Rezeptur- und Defekturarzneimitteln in der Apotheke.

Mögliche Probleme mit Augentropfenbehältnissen

- Wirkstoffe können während einer Lagerung oder Anwendung vom Packmittel sorbiert werden bzw. permeieren
- Leckageprobleme während einer Kurz- bzw. Langzeitlagerung können Veränderungen des Füllgutes bewirken
- Durch ungeeignete Tropfermaterialien kann es zum Abtropfen zu großer Volumina kommen
- Die Resorptionsquote am Auge kann dabei in Abhängigkeit vom jeweiligen Wirkstoff infolge vermehrten Tränenflusses unverändert bleiben, sie kann aber in bestimmten Fällen zur Möglichkeit einer erhöhten Resorption in den Tränenkanal führen. Bei dieser Ableitung überschüssiger Mengen durch Resorption z.B. an der Nasenschleimhaut können systemische Nebenwirkungen auftreten.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen

Nachdem Fragen des Lichtschutzes durch Packmittel und Sorptionsprobleme an anderer Stelle behandelt wurden, sollten in diesem Zusammenhang folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie unterscheiden sich die Tropfengewichte bei Betarezeptor-Antagonisten-Augentropfen in Fertigarzneimitteln? Welche Werte weisen die in der Apothekenrezeptur verwendeten Packmittel im Vergleich dazu auf?
2. Treten physikalische Instabilitäten von Wirkstoffen im Zusammenhang mit Packmitteln auf, die in der Anwendungspraxis beachtet werden müssen?
3. Welche Wasserverluste weisen Augentropfen-Fertigarzneimittel in Kunststoffbehältnissen durch Permeation von Wasserdampf während einer Lagerung auf? Kann es während des Gebrauchs durch den Patienten zu Konzentrationsvorgängen der Wirkstoffe kommen?

1. Einfluß des Primärpackmittels auf das mittlere Tropfengewicht von Augentropfen - Auswirkungen auf die therapeutische Wirksamkeit

Bei Augentropfenpräparaten kann ein Einfluß der Tropfengröße auf die therapeutische Wirksamkeit ebenso wie auf mögliche systemische Nebenwirkungen nachgewiesen werden (118-120). Jede Instillation von Augentropfen in den Bindehautsack ist danach mit Verlust an Wirkstoff verbunden. Gründe dafür sind die reflexartige Steigerung der Tränenproduktion, häufiges Auf- und Abbewegen des Lids und der Abfluß von nicht im Bindehautsack aufgenommenen Lösungsvolumina über den Tränenkanal. Das normale Tränenvolumen beträgt 7 μ l und die Tränenmenge, welche das Auge anzunehmen vermag, wird dabei mit 10-30 μ l angegeben (121).

Als Folge davon konnte gezeigt werden, daß 20 μ l Augentropfenlösung den gleichen therapeutischen Effekt wie 50 μ l aufweisen (120). Nach Angaben dieser Autoren sollen die verabreichten Volumina kommerzieller Produkte mit 50-75 μ l pro Tropfen viel zu groß sein und hohe Verluste durch Abfluß infolge Tränenbildung verursachen (118).

Um den therapeutischen Effekt von Augentropfen generell zu verbessern, wurde deshalb eine Reduktion dieser Volumina auf weniger als 20 μ l empfohlen (122). Andere Autoren sehen diese Grenze bereits unter 5 bis 10 μ l (123).

Der Abfluß überschüssiger Augentropfenvolumina in den Tränenkanal und die anschließende Resorption vorzugsweise über die Nasenschleimhaut wird deshalb für unerwünschte systemische Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Beispiele für solche systemischen Nebenwirkungen nach lokaler Therapie sind Clonidin- (124-126), Carbachol- (125,126) und Atropin-Augentropfen (125,126).

In diesem Zusammenhang ist auch eine Bekanntmachung des BGA (127) bemerkenswert, in der das Fachpersonal aufgefordert wird, entsprechende Beobachtungen zur besseren Bewertung des Arzneimittelerisikos infolge systemischer Nebenwirkungen von Betarezeptor-Antagonisten bei Anwendung als Augentropfen zu

melden. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind nach diesen Angaben häufig Bronchospasmen oder Herzrhythmusstörungen bei entsprechend disponierten Patienten beobachtet worden. Für Pilocarpin-Augentropfen konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß bei Reduktion des zu applizierenden Volumens von 25 auf 5 µl praktisch keine Nebenwirkungen beobachtet werden (128).

Am Beispiel von Augentropfen-Fertigarzneimitteln mit Beta-rezeptor-Antagonisten sollte daher vergleichend die Tropfengröße der einzelnen Präparate untersucht werden.

Um Hinweise für weitere Augentropfenbehältnisse zu gewinnen, waren auch häufig in der Apothekenrezeptur eingesetzte Augentropfenfläschchen in die Untersuchungen einbezogen.

Zur Durchführung der Versuche wurden bei senkrechter Stellung der Augentropfen-Fläschchen einzelne Tropfen der Präparate abgetropft. Jeder Tropfen wurde analytisch gewogen und aus 50 Einzelmessungen das mittlere Tropfengewicht berechnet. Wie Vorversuche ergaben, kann die beste Reproduzierbarkeit des Abtropfens bei senkrechter Stellung der Augentropfen-Flasche erzielt werden.

1.1 Mittlere Tropfengewichte von Betarezeptor-Antagonisten in Augentropfen-Fertigarzneimitteln

Wie die Untersuchungen ergaben, liegen bei derartigen Augentropfenpräparaten vergleichsweise niedrige Tropfengewichte vor.

Abb.46 zeigt, daß bei den sieben in die Untersuchungen einbezogenen Fertigarzneimittel, bei denen als Packmittel ausschließlich Vollkunststoffbehältnisse eingesetzt werden, Unterschiede zwischen den einzelnen Werten auftraten: Die geringsten Tropfengewichte mit 29,1 beziehungsweise 29,9 mg zeigten die Präparate A und B. Der höchste Wert mit 37,0 mg ließ sich für Präparat G ermitteln.

Alle Augentropfen enthalten Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel.

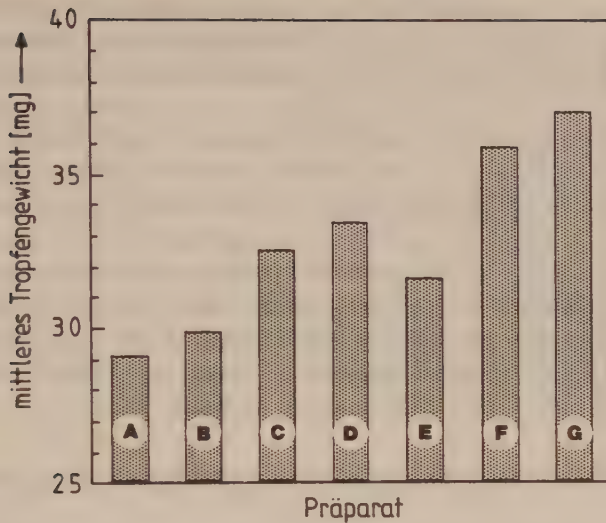


Abb. 46 Mittleres Tropfengewicht von Augentropfen mit Betarezeptor-Antagonisten (Fertigarzneimittel A - G) (Anzahl der Einzelwägungen = 50)

Die relativen Standardabweichungen des Abtropfvorganges (Tab.50) liegen in einem Bereich zwischen 3,6 bis 16,6%.

Präparat	A	B	C	D	E	F	G
S. rel (%)	8.4	3.6	4.8	7.0	16.6	7.5	8.2

Tab. 50 Dosierungsgenauigkeit von Augentropfen mit Beta-blockern bei Abtropfen in senkrechter Stellung (n = 50)

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Tropfengewichtes und der relativen Standardabweichung des Abtropfvorganges konnte dabei nicht festgestellt werden.

1.2 Mittlere Tropfengewichte von Augentropfen mit physiologischer Kochsalzlösung bei Verwendung von in der Apothekenrezeptur gebräuchlichen Augentropfenbehältnissen

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Augentropfenbehältnisse untereinander zu ermöglichen, wurden die Abtropfversuche mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt.

Die Befunde lassen große Schwankungen der mittleren Tropfengewichte in Abhängigkeit von den Fläschchen erkennen (Abb.47). Die höchsten Werte weisen die Behältnisse A und B mit 60,5 mg bzw. 54,2 mg auf. Hierbei handelt es sich um Glasbehältnisse mit Polypropylen- bzw. Hochdruckpolyethylen-Tropfern.

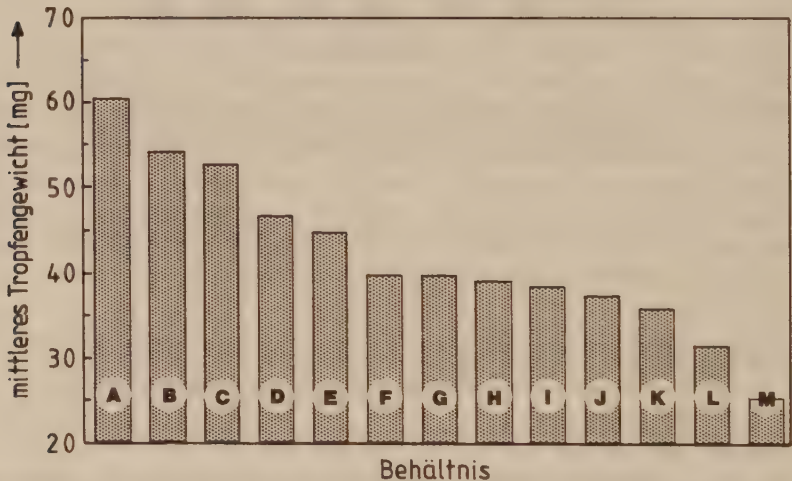


Abb. 47 Mittlere Tropfengewichte von physiologischer Kochsalzlösung in verschiedenen Rezepturfläschchen

- A Braunglas mit Tropfer PE
- B Braunglas mit Tropfer PP
- C Vollkunststoffgefäß aus ND-PE, transparent
- D Braunglas mit Tropfer PE
- E Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- F Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- G Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- H Braunglas mit Tropfer Naturgummi
- I Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk (Aponorm^R)
- J Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- K Vollkunststoffgefäß aus ND-PE, weiß-opak
- L Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk (Retro^R)
- M Braunglas mit Tropfer Brombutylkautschuk

Folgende Abhängigkeiten sind dabei nachweisbar:

Je weicher das verwendete Tropfermaterial, umso niedrigere Werte weisen in der Regel die mittleren Tropfengewichte auf. Besonders niedrige Werte können bei den Behältnissen L und M mit Silikon- bzw. Brombutylkautschuk als Tropfermaterial nachgewiesen werden.

Einfluß nimmt ferner auch der Durchmesser des Tropfers, wie die Befunde der Behältnisse mit Silikonkautschuk ersehen lassen. Im Fall des Behältnisses I mit einem relativ großen Durchmesser werden höhere Werte als im Fall des Behältnisses L beobachtet. Bei den Plastbehältnissen hängen die Tropfengrößen auch von der Duktilität des Behältermaterials ab.

1.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, daß die festgestellten Tropfengrößen bei den Betarezeptor-Antagonisten-Augentropfen mit Werten zwischen 29,1 und 37 mg deutlich tiefer liegen als die in den Jahren 1973 bis 1975 von anderer Seite beschriebenen Volumina von 50 bis 75 µl einiger Augentropfenpräparate (118)*. Auch eigene Untersuchungen zur Tropfengröße weiterer Augentropfen-Fertigarzneimittel bestätigen, daß gerade Betarezeptor-Antagonisten-Augentropfen relativ geringe Tropfenvolumina aufweisen. So wurden Tropfengrößen zwischen 40 und 50 mg im Falle der Corticosteroid-Augentropfen festgestellt. Die aufgefundenen Werte für Betablocker-Augentropfen sind aber immer noch höher als die nach Literaturangaben geforderte Maximalgröße von 20 µl.

Aus den Befunden geht außerdem hervor, daß die Dosierungsgenauigkeit vom gewählten Packmittel, u.a. seiner Duktilität, abhängig ist.

Dabei ist anzunehmen, daß bei Handhabung durch verschiedene Patienten mit einer wesentlich größeren Streuung der Wirkstoffmengen pro Applikation zu rechnen ist.

*Ein Vergleich der Werte in mg mit denen in µl ist möglich, weil die Dichte der Betarezeptor-Antagonisten-Augentropfen nur geringfügig über 1 lag.

Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß Braunglasbehältnisse mit weichen Tropfermaterialien sowie flexible Vollkunststoffbehältnisse Vorteile besitzen. Bei gleichzeitig geringem Durchmesser der Abtropföffnung werden reproduzierbar sehr kleine Tropfengrößen erzielt.

Die Ergebnisse verdeutlichen, welche Bedeutung einer sorgfältigen Packmittelauswahl zukommt.

2. Einfluß des Packmaterials auf die Wirkstoff-Sorption während der Anwendung am Beispiel der Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, am Beispiel von apothekenüblichen Augentropfenbehältnissen Sorptionsverluste des Wirkstoffes Paraoxon unter den Bedingungen einer Anwendungssimulation aufzuzeigen.

Durchführung der Versuche

Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR wurden in die ausgewählten Packmittel abgefüllt. Es handelt sich dabei um die gleichen Packmittel wie in Abschnitt 1. Nach der Bestimmung des Anfangsgehaltes wurden die Augentropfen aufrecht stehend bei 25°C eingelagert.

Zur Durchführung der Abtropfversuche wurden bei senkrechter Stellung der Behältnisse 3 mal täglich 2 Tropfen abgetropft und in 14-tägigen Zeitabständen weitere Gehaltsbestimmungen vorgenommen.

Ergebnisse der Untersuchungen

Die Befunde des Behältnisses N zeigen, daß Paraoxon auch durch chemische Abbaureaktionen Gehaltsverluste erleiden kann. Nach 6 Wochen Aufbewahrung wird ein Restgehalt von 86,6% aufgefunden.

Die abgetropften Augentropfen zeigen in Abhängigkeit vom ver-

Behältnis	Tropftülle	G e h a l t		
		2 Wochen	4 Wochen	nach 6 Wochen
N	--	93.4	91.3	86.8
D	PE	95.1	90.6	84.0
B	PP	94.3	90.6	83.2
G	Chlorbutyl	93.8	89.8	81.8
F	Chlorbutyl	93.9	90.6	81.0
A	PE	92.9	89.8	81.2
J	Chlorbutyl	92.7	88.3	78.4
C	PE	89.7	83.1	78.4
M	Brombutyl	92.6	83.6	73.0
K	PE	87.2	80.7	69.8
E	Chlorbutyl	87.8	79.7	64.4
H	Nat.-Gummi	87.3	71.6	54.8
I	Silikon	78.3	58.2	36.8

Tab. 51 Gehaltsabnahme von Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR durch Sorptionsverlust und chemische Instabilität während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C

- A Braunglas mit Tropfer PE
- B Braunglas mit Tropfer PP
- C Vollkunststoffgefäß aus ND-PE, natur
- D Braunglas mit Tropfer PE
- E Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- F Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- G Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- H Braunglas mit Tropfer Naturgummi
- I Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk (Aponorm^R)
- J Braunglas mit Tropfer Chlorbutylkautschuk
- K Vollkunststoffgefäß aus ND-PE, weiß-opak
- L Braunglas mit Tropfer Silikonkautschuk (Retro^R)
- M Braunglas mit Tropfer Brombutylkautschuk

wendeten Packmittel zusätzliche Gehaltsverluste infolge Sorption (Tab.51, Abb.48,49).

Zu einer ersten Gruppe von Behältnissen mit vergleichsweise geringer Sorption von 2-6% lassen sich die Behältnisse A, B, D und F zusammenfassen. Als Tropfermaterialien werden Polypropylen, Polyethylen und Chlorbutylkautschuk verwendet.

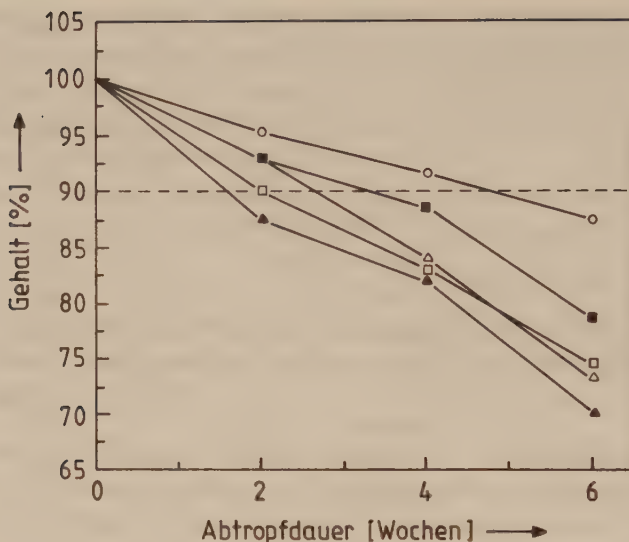


Abb. 48 Gehaltsabnahme von Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C (Angaben zu den Behältnissen s. Abb.47)

- o- Braunglas, nicht abgetr.
- Behältnis J
- Behältnis C
- ▲- Behältnis K
- △- Behältnis M

Zu einer weiteren Gruppe mit Gehaltsverlusten von 8-17% nach der 6-wöchigen Anwendungssimulation sind die Behältnisse J, C, M und K zu zählen (Abb.48). Die dabei verwendeten Tropfermaterialien bestehen aus Chlorbutylkautschuk und Brombutylkautschuk. Die Vollkunststoffbehältnisse C und K bestehen aus Polyethylen.

Erhebliche Mindergehalte zwischen 22 und 50% sind in einer 3. Gruppe mit den Behältnissen E, H und I feststellbar (Abb.49). Diese Packmittel mit Tropfern aus Chlorbutylkautschuk, Naturgummi und Silikonkautschuk sind zur Aufbewahrung der Paraoxon-Augentropfen ungeeignet.

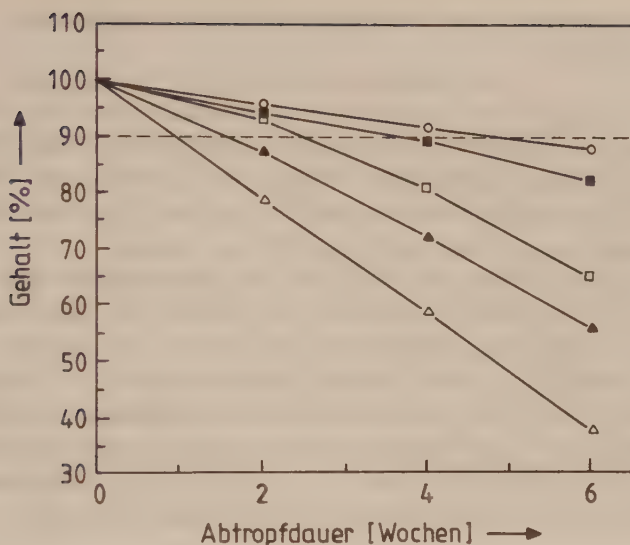


Abb. 49 Gehaltsabnahme von Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR während einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C (Angaben zu den Behältnissen s. Abb.47)

- Braunglas, nicht abgetr.
- Behältnis A
- Behältnis E
- ▲- Behältnis H
- △- Behältnis I

Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Aus den Befunden geht hervor, daß neben einer chemischen Zersetzung insbesondere Sorptionsverluste an Abtropfvorrichtungen bzw. Plastbehältnissen zu Wirkstoffverlusten von bis zu 65% bei Paraoxon-Augentropfen 2. AB-DDR führen können.

Da die 90%-Gehaltsgrenze auch bei den als geeignet zu bezeichnenden Behältnissen bereits nach 4 Wochen bei 25°C erreicht wird, ist eine Begrenzung der Anwendungsdauer auf diesen Zeitraum zu fordern.

Wie diese Ergebnisse zeigen, ist es notwendig für jedes Augenarzneimittel Packmittelprüfungen durchzuführen und die jeweils geeigneten Tropfer entsprechend auszuwählen.

3. Untersuchungen zum Leckageproblem bei Augentropfen-Behältnissen

Für Augentropfen-Fertigarzneimittel werden häufig Vollkunststoffbehältnisse aus Polyethylen als Primärpackmittel (Mehrdosenbehältnisse) eingesetzt. Dabei ist nicht zu übersehen, daß bei Einzeldosis-Behältnissen aus Polyethylen Leckageprobleme gegenüber Wasserdampf beschrieben werden.

Auch bei den als Mehrdosenbehältnissen verwendeten Braunglasfläschchen sind Dichtigkeitsprobleme dann nicht auszuschließen, wenn wie im Regelfall Gummi- bzw. Plastmaterialien als Tropfaufsatz verwendet werden. Dichtigkeitsprobleme bei diesen Braunglasbehältnissen können auch darin bestehen, daß keine zusätzliche Verschlusskappe vor Verdunstungsverlusten schützt. Denkbare Undichtigkeiten betreffen nicht nur die Lagerung, sondern auch den 6-wöchigen Anwendungszeitraum durch den Patienten.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die Auswirkungen solcher Dichtigkeitsprobleme auf den Wirkstoffgehalt an Augentropfenbehältnissen zu überprüfen.

Durchführung der Versuche

Bei einem Teil der Augentropfenpräparate und -behältnisse wurde anfangs das Gewicht bestimmt. Die Präparate wurden anschließend bei 20, 25, 30 und 40°C eingelagert. In einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren wurden die Gewichtsabnahmen verfolgt. In einem weiteren Teil der Arbeit wurden Gehaltsbestimmungen von Augentropfen-Fertigarzneimittel-Chargen mit unterschiedlichem Herstellungsjahr mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie durchgeführt. Die Gehaltsunterschiede können zur Beurteilung der Wasserdampfdurchlässigkeit herangezogen werden. Ein dritter Teil der Versuche beschäftigte sich mit Dichtigkeitsproblemen während einer praktischen Anwendung durch den Patienten. Dazu wurden die Augentropfen bei 25°C eingelagert und jeweils 2 Tropfen 3 mal täglich abgetropft. Nach 3 bzw. 6 Wochen wurden Gehaltsbestimmungen durchgeführt.

3.1 Ergebnisse der Untersuchungen

3.1.1 Dichtigkeit von Mehrdosenbehältnissen

Wie die Dichtigkeitsprüfung von Mehrdosenbehältnissen aus Plasten ergab, sind bei den untersuchten Augentropfen-Fläschchen bei Temperaturen unter 30°C keine wesentlichen Leckageprobleme zu erwarten.

In Tab.52 sind die Gewichtsverluste von Augentropfen-Fertigarzneimitteln nach einer 2-jährigen Einlagerung bei Lagertemperaturen von 20, 30 und 40°C aufgeführt. Daraus wird ersichtlich, daß nach 2-jähriger Aufbewahrung bei 20°C die Gewichtsverluste zwischen 0,7 und 1,1% schwanken. Eine praktische Bedeutung ist diesen Werten nicht zuzumessen. Bei 30°C nehmen die Gewichtsverluste höhere Werte in einem Bereich von 2,3 bis 5,0% an. Der durchschnittliche Gewichtsverlust beträgt 3,2%.

Noch größere Gewichtsverluste werden erwartungsgemäß bei einer Lagerung bei 40°C festgestellt. Durchschnittlich werden 8,1% Verlust gefunden. Die Verluste bewegen sich zwischen 5,9 und 12%.

Bei Vergleich mit den ungefähr halb so hohen Werten nach 11 Monaten läßt sich ein nahezu linearer Verlauf der Gewichtsabnahme erkennen.

Tab.53 zeigt die nachgewiesenen Wirkstoffgehalte von Sulfisomidin-Augentropfen in Abhängigkeit vom Herstellungsjahr der Charge. Chargen von 1986 weisen dabei die geringsten Gehalte, die Charge 6 aus dem Jahr 1980 den höchsten Restgehalt mit 126,6% auf. Da gleichzeitig keine Zersetzungsprodukte in den jeweiligen Chromatogrammen gefunden wurden, lassen die Ergebnisse entweder auf Probleme bei der Herstellung oder wahrscheinlicher auf Dichtigkeitsprobleme schließen. Eine anschließend durchgeführte 9-monatige Lagerung bei 25°C ergab Gewichtsverluste von 3% für diese Behältnisse mit Tropfpipette als Applikationshilfe.

Präparat	Behältnis	G E W I C H T S V E R L U S T (%)					
		20°C		30°C		40°C	
		11 Mo	24 Mo	11 Mo	24 Mo	11 Mo	24 Mo
A 1	Kunststoff natur	0.4	0.7	1.1	2.4	2.8	6.3
A 2	Kunststoff natur	0.3	0.8	1.1	2.6	2.9	6.3
B 1	Kunststoff weiß	0.5	1.0	1.7	3.4	3.8	8.6
B 2	Kunststoff weiß	0.4	1.1	1.6	3.5	4.0	8.6
C	Kunststoff weiß	0.5	1.0	1.8	2.9	4.5	8.0
D 1	Kunststoff weiß	0.2	0.7	1.1	2.3	2.7	5.9
D 2	Kunststoff weiß	0.3	0.7	1.0	2.4	3.0	6.1
E 1	Kunststoff natur	0.4	0.8	1.2	3.0	4.9	7.1
E 2	Kunststoff natur	0.4	0.8	1.4	2.9	3.0	7.0
E 3	Kunststoff weiß	0.3	0.7	1.4	2.8	3.1	6.6
F 1	Kunststoff natur	0.4	0.9	1.8	3.9	4.3	9.4
F 2	Kunststoff weiß	0.5	1.1	2.5	5.2	5.9	12.0
F 3	Kunststoff weiß	0.5	1.1	1.8	3.9	4.9	8.9
G 1	Kunststoff weiß	0.4	0.9	1.5	3.0	3.5	7.5
G 2	Kunststoff weiß	0.3	0.8	1.3	2.6	3.5	7.8
G 3	Kunststoff weiß	0.3	0.8	1.5	3.1	3.8	8.3
H 1	Kunststoff weiß	0.3	0.8	1.2	2.6	3.0	6.4
H 2	Kunststoff weiß	0.4	0.7	1.2	2.5	2.8	6.2
I	Kunststoff natur	0.5	1.1	1.7	3.5	4.0	8.5
J 1	Kunststoff natur	0.4	1.0	1.8	4.0	4.3	9.6
J 2	Kunststoff natur	0.4	1.1	1.4	3.1	3.1	6.8

Tab. 52 Gewichtsverluste von Augentropfen-Fertigarzneimitteln in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und -zeit

Sulfisomidin	C H A R G E						
	1	2	3	4	5	6	7
Herstellungsjahr	1986	1986	1985	1985	1984	1980	1980
Wirkstoffgehalt	95,9	92,5	95,5	96,7	102,1	126,6	106,5

Tab. 53 Wirkstoffgehalte verschiedener Chargen von Sulfisomidin-Augentropfen (Fertigarzneimittel)

3.1.2 Dichtigkeit von Einzeldosisbehältnissen

Im Gegensatz zu den Befunden bei Mehrdosenbehältnissen treten bei der Dichtigkeitsprüfung von Einzeldosisbehältnissen aus Plasten größere Leckageprobleme auf.

Wie Tab.54 zu entnehmen ist, treten bei Augentropfen-Fertigarzneien mit Polyethylen-Einzeldosisbehältnissen als Primärpackmittel deutliche Unterschiede im Wirkstoffgehalt bei verschiedenen Chargen auf.

Präparat	Wirkstoff	G e h a l t		Hersteller- angaben zur Haltbarkeit	Verfall ⁺
		absolut (%)	% der De- klaration		
A 1	Cyclo- pentolat	1.0	89.6	1.5 Jahre	6/87
A 2	Cyclo- pentolat	1.0	92.9	1.5 Jahre	6/86
A 3	Cyclo- pentolat	1.0	129.0	1.5 Jahre	1981
B 1	Oxy- buprocain	0.5	98.5	2 Jahre	9/88
B 2	Oxy- buprocain	0.5	167.2	2 Jahre	4/82

Tab. 54 Gehaltsunterschiede von Fertigarzneimitteln in Einzeldosisbehältnissen infolge Leckageproblemen

+ Stand der Untersuchungen 1988

Auch hier kann nachgewiesen werden, daß ältere Chargen höhere Wirkstoffgehalte aufweisen. Bei den Oxybuprocain-Augentropfen enthält ein 1982 verfallenes Muster 167,2% des deklarierten Gehaltes an Wirkstoff, das Muster mit einer Restlaufzeit von 6 Monaten jedoch nur 98,5%. Bei dem Präparat A beträgt der Restgehalt für ein kürzlich verfallenes Muster 89,6%. Das entsprechende 1981 verfallene Muster weist hingegen 129,0% auf. In den Chromatogrammen kann ein geringfügig höherer Zersetzungsgrad für die älteren Muster nachgewiesen werden. Im Fall des Präparates B wurden Wägungen des Inhalts durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß das Muster mit dem höheren Restgehalt

lediglich 55% des Gewichts des neueren Musters aufwies. Die Befunde bestätigen die Vermutung, daß Wasserdampfverluste durch das Behältermaterial zu einer Konzentrierung der Lösungen führen. Teilweise können auch zusätzlich ablaufende Zersetzungsvorgänge eine Rolle spielen.

3.1.3 Dichtigkeit bei Überwiegend in der Apotheken-Rezeptur bzw. -Defektur eingesetzten Behältnismaterialien

Bei der Untersuchung von Augentropfen-Rezepturfläschchen kann nachgewiesen werden, daß in Abhängigkeit von der verwendeten Tropfvorrichtung erhebliche Dichtigkeitsunterschiede bestehen. Aus Abb.50 werden die Gewichtsabnahmen infolge Wasserdampfverlust bei einigen ausgewählten Augentropfenbehältnissen ersichtlich.

Nach 17,5-wöchiger Aufbewahrung bei 25°C sind die höchsten Gewichtsverluste für die beiden Behältnisse mit Silikonkautschuktropfer mit 2,1 bzw. 8,9% nachzuweisen. Einen geringen Verlust von 0,36% findet man für das Behältnis mit dem Naturgummitropfer.

Bei 40°C werden die Unterschiede erwartungsgemäß deutlich größer: Das Augentropfenfläschchen L mit einem Silikonkautschuktropfer zeigt eine Gewichtsabnahme von 22,7%. Auch das zweite Behältnis mit einem Silikonkautschuktropfer (I) läßt einen Verlust von 7,4% erkennen. Der Unterschied ist dadurch bedingt, daß die beim Behältnis I zusätzlich vorhandene Verschlusskappe aus Polypropylen einen gewissen Schutz vor Verdunstung bietet. Andere Behältnisse zeigen nur geringfügige Abnahmen.

In Tab.55 sind die Ergebnisse der weiteren in die Untersuchungen einbezogenen Rezepturfläschchen aufgeführt. Daraus wird ersichtlich, daß die Behältnisse mit Tropfern aus Chlorbutylkautschuk und Polyethylen auch bei höheren Temperaturen nur sehr geringe Gewichtsverluste erkennen lassen.

Der zeitliche Verlauf der Gewichtsabnahmen bei 4 Mustern des Fläschchens I ist in Abb.51 angegeben. Bei 25°C wird nach

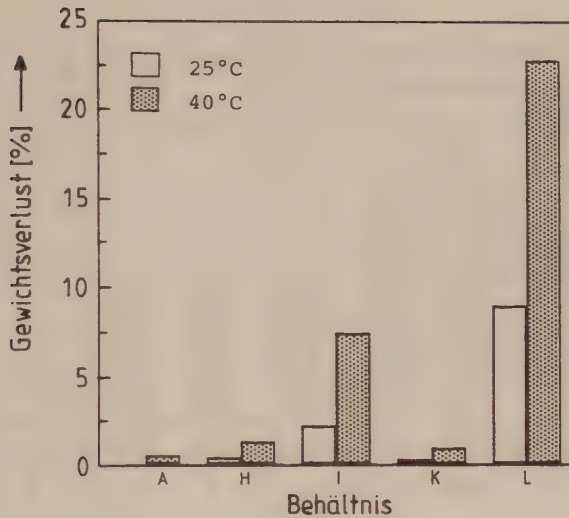


Abb. 50 Gewichtsverlust von Augentropfen-Behältnissen durch Wasserdampf-Permeation nach 17-wöchiger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen (Angaben zu den Behältnissen s. Abb.47)

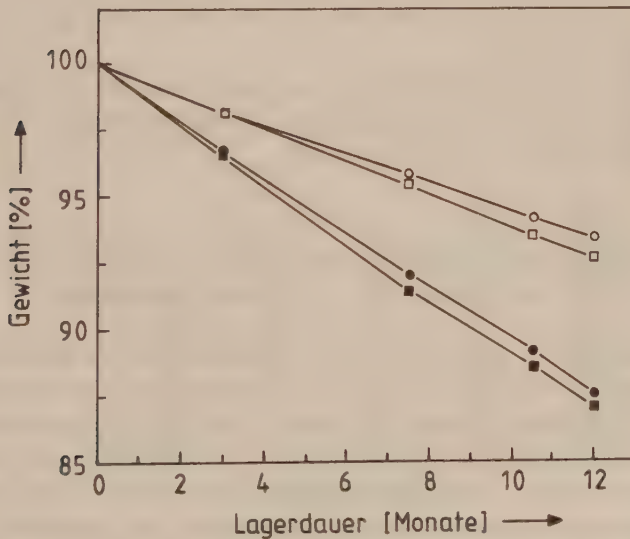


Abb. 51 Gewichtsverlust von Braunglasbehältnissen mit Silikonkautschukstopfern durch Wasserdampf-Permeation nach 12-monatiger Lagerung bei 20 bzw. 25°C

-●- Behältnis 1 25°C -○- Behältnis 1 20°C
 -■- Behältnis 2 25°C -□- Behältnis 2 20°C

Behältnis	Tropftülle	Gewichtsverlust (%)			
		25°C		40°C	
		6 Wo	17,5 Wo	6 Wo	17,5 Wo
A	PE	0	0	0,1	0,49
F	Chlorbutyl	0	0	0	0,28
G	Chlorbutyl	0	0	0	0,24
H	Naturgummi	0,16	0,36	0,4	1,25
I	Silikon	0,85	2,14	2,6	7,36
J	Chlorbutyl	0,04	0,14	0,2	0,35
K	PE	0,06	0,29	0,16	0,92
L	Silikon	3,75	8,9	8,2	22,66
M	Brombutyl	0	0	0,1	0,21

Tab. 55 Gewichtsverluste in verschiedenen Packmitteln in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und -zeit (Angaben zu den Behältnissen s. Abb.47)

1 Jahr ein Gewichtsverlust von 12-13%, bei 20°C-Einlagerung von 7-8% beobachtet.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß diese Behältnisse mit einem Silikonkautschuktropfer zur längerfristigen Aufbewahrung von Augentropfen ungeeignet sind.

3.1.4 Gehaltsveränderungen von Augentropfen während der Anwendung infolge von Dichtigkeitsproblemen

Auch nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation können scheinbare Mehrgehalte an Wirkstoff auftreten, wie das Beispiel der Naphazolin-Augentropfen DAC zeigt (Abb.52). Die Mehrgehalte treten lediglich bei den Packmitteln I und L mit Silikonkautschuktropfern auf. Bei den anderen verwendeten Packmitteln liegen die Gehaltsverluste im Rahmen der Fehlerbreite der angewendeten HPLC-Methode.

Auch bei den Indometacin-Augentropfen FNA (Abb.53) kommt es in Abhängigkeit vom eingesetzten Behältermaterial sowie der Dauer

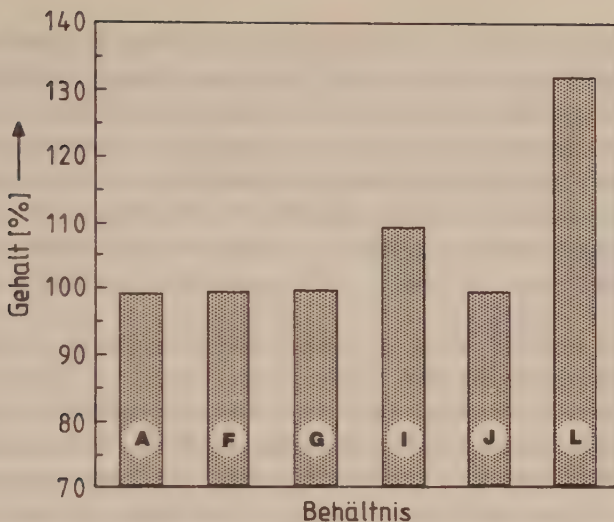


Abb. 52 Gehaltsveränderungen von Naphazolin-Augentropfen DAC nach einer 6-wöchigen Anwendungssimulation bei 25°C in verschiedenen Behältnissen (Angaben zu den Behältnissen s. Abb.47) ungeöff. Behält. 100%)

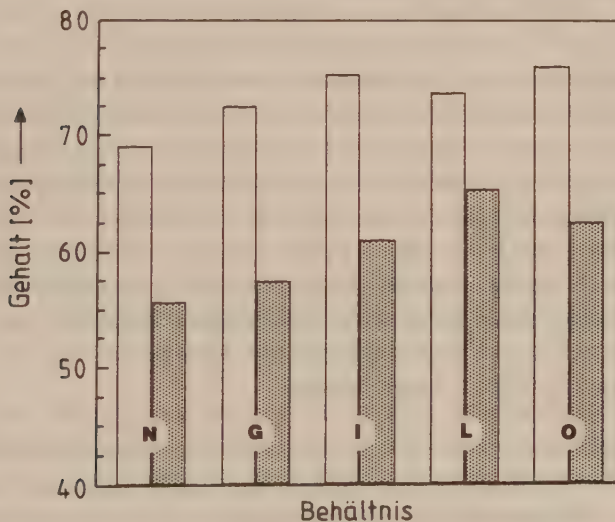


Abb. 53 Gehaltsveränderungen von Indometacin-Augentropfen FNA nach 3- bzw. 6-wöchiger Anwendungssimulation bei 25°C in verschiedenen Behältnissen (Anfangswert 100%)

N Braunglas mit Chlorbutylkautschuktropfer (R&G spe-
O Braunglas ungeöffnet zial blau)

(Angaben zu den weiteren Behältnissen s. Abb.47)

□ 3 Wochen Anwendungssimulation

■ 6 Wochen Anwendungssimulation

der Anwendungssimulation zu Gehaltsveränderungen. Die bei den Rezepturfläschchen N und G mit Chlorbutylkautschuktropfern (R&G-Apothekenspezialaugentropfenflasche^R) gegenüber dem ungeöffneten Braunglasbehältnis aufgefundenen Mindergehalte von 5-7% lassen auf Sorptionsverluste schließen. Bei den Behältnissen mit Silikonkautschuktropfern wird im Fall des Gefäßes L ein mit 65,2% höherer Gehalt, im anderen Fall mit 60,9% etwas geringerer Gehalt als beim Vergleichsbehältnis nachgewiesen.

Bei diesen Augentropfen sind die Wirkstoffgehalte das Ergebnis zweier verschiedener Reaktionen: Gehaltsverlust durch Sorption und Konzentrationsvorgänge infolge Wasserdampfdurchlässigkeit. Bei dem Fläschchen L überwiegt demnach die Wasserdampfdurchlässigkeit gegenüber der Wirkstoffsorption am Tropfermaterial. Bei den anderen Behältnissen spielt die Sorption die größere Rolle.

3.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Wasserdampfdurchlässigkeit von Vollkunststoffbehältnissen aus Polyethylen zeigen, daß bei Lagertemperaturen unterhalb von 30°C keine nennenswerten Permeabilitätsverluste in einem 2-jährigen Untersuchungszeitraum auftreten. Sie bestätigen die damit als vergleichsweise geringfügig angegebene Wasserdampfdurchlässigkeit von Polyethylen (129).

Den Befunden mit 6-12% Verlust bei 40°C innerhalb 2 Jahren kommt jedoch im Zusammenhang mit Stabilitätsprüfungen bei erhöhten Temperaturen erhebliche praktische Bedeutung zu, da Belastungen von 30-45°C bei derartigen Fläschchen mit Sicherheit zu Leckageproblemen führen müssen.

Die Ergebnisse solcher Untersuchungen für diese Behältnisart sind sowohl von den Eigenschaften der Behältnisse als auch von den Untersuchungsbedingungen abhängig.

Das Ausmaß der Permeabilitätsvorgänge wird von Parametern wie der Wandmaterialdicke, dem Permeabilitätskoeffizienten des Wandmaterials, dem Wasserdampfdruckkoeffizienten und der Temperatur beeinflusst (130). Als Mechanismus der Permeation wird

eine Lösungsdiffusion diskutiert (131). Zusätzlich ist die statistische Schwankungsbreite der verschiedenen Behältnismuster zu berücksichtigen.

In einigen Arbeiten konnte die Anwendbarkeit der Arrhenius-Gleichung auf solche Permeationsvorgänge gezeigt werden (119). Die Autoren fanden bei konstanter relativer Feuchte eine Verdopplung der Wasserdampfpermeabilität bei einer Temperaturerhöhung um 10°C.

Dieser Zusammenhang konnte bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen nicht gefunden werden.

Bei Braunglasbehältnissen mit aufgeschraubter Tropfpipette als Applikationshilfe können Wasserdampfverluste zur Wirkstoffkonzentrierung führen. Entsprechende Eignungsversuche vor Verwendung dieser Packmaterialien sollten deshalb ebenfalls durchgeführt werden.

Bei Verwendung von Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen sind Verdunstungsverluste von 5,6 bis 13,4% beschrieben worden. Eine zusätzliche Verpackung in Polystyroidosen bewirkte einen leichten Verdunstungsschutz (3).

Die von uns durchgeführten Untersuchungen ergaben ebenfalls hohe Verdunstungsverluste für diese Behältnisse. Dabei sollte berücksichtigt werden, daß in die Untersuchungen auch bereits länger verfallene Präparate einbezogen wurden.

In der Praxis tragen die Hersteller solchen zeitabhängigen Leckagen dadurch Rechnung, indem die Laufzeiten dieser Präparate auf 1,5 bis 2 Jahre begrenzt werden, obwohl diese aufgrund der chemischen Stabilität der Wirkstoffe für einen längeren Zeitraum angesetzt werden könnten.

Die in der Apothekenrezeptur lange Zeit eingesetzten Braunglasbehältnisse mit Silikonkautschuktropfern sind für längere Aufbewahrungen weniger geeignet. Nachteilig erweist sich die hohe Wasserdampfdurchlässigkeit und die starke Sorptionsneigung. Von Vorteil ist allerdings die Flexibilität des Materials. Dadurch wird gleichzeitig bei hohem Anwendungskomfort eine therapeutisch günstige, geringe Tropfengröße ermöglicht.

Die Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß auch während der 6-wöchigen Anwendung durch den Patienten Behältnisse die Arzneimittelqualität beeinflussen können.

Nur durch eine konsequente Packmittelprüfung lassen sich deshalb dabei zu beobachtende Probleme vermeiden.

VI. Untersuchungen zur Photostabilität von Augentropfen in Abhängigkeit vom eingesetzten Packmittel

Zur Frage der Lichtstabilität von Arzneistoffen in Augentropfen sind trotz zahlreicher Lichtschutzanforderungen in Rezepturformularen bzw. Arzneibüchern kaum Untersuchungen bekannt geworden.

Die bisher durchgeführten Versuche zur Lichtstabilität der Darreichungsform Augentropfen beschränken sich im wesentlichen auf Chloramphenicol- (30,115), Adrenalin- (132) und Sulfacetamid-Augentropfen (133).

Bedeutung des Packmittels

Eine erhebliche Bedeutung kommt dabei dem Lichtschutz durch das Packmittel zu.

Bei Augentropfen finden insbesondere Behältnisse aus Braunglas und Polyethylen Verwendung. Bei den Polyethylenbehältnissen reicht das Spektrum von im Originalzustand belassenen Kunststoffen über eingefärbte Materialien bis zu Zusätzen von Pigmenten wie Titandioxid.

Das Arzneibuch schreibt die Verwendung von ND-Polyethylen für Augentropfen-Behältnisse vor, falls Plastmaterialien eingesetzt werden sollen.

Farbloses Glas ist ab etwa 277 nm lichtdurchlässig. Bei 290 nm, dem kurzwelligsten Strahlungsanteil des Sonnenlichtes, welcher die Erdoberfläche erreicht, beträgt die Transmission 10%.

Auch Polyethylen ohne Zusätze zeigt im kurzwelligen UV-Bereich eine geringe Lichtdurchlässigkeit. In Abhängigkeit von der Wandstärke und dem Wellenlängenbereich des eingestrahlt Lichtes ergeben sich dabei verschiedene Transmissionen. Durch Zusätze von UV-Absorbern oder Pigmenten gelingt es hier, das kurz- und mittelwellige UV-Licht bis etwa 360 nm vollständig zu absorbieren. Bei solchen Behältnissen ist eine Inhaltskontrolle jedoch nicht möglich.

Günstiger liegen die Verhältnisse für Braunglas. Es absorbiert Licht bis zu Wellenlängen von etwa 320 nm quantitativ und

stellt dadurch einen guten Schutz gegenüber dem energiereichen UV-Licht dar. Im sichtbaren Bereich ist die Transmission für die visuelle Prüfung der Augentropfen ausreichend. Bei Verwendung dieser Behältnisse kann der Verbraucher annehmen, daß Lichtschutz besteht, obwohl bei stark lichtempfindlichen Arzneistoffen dieser nicht vollständig zutrifft. In einigen Fällen soll der Umkarton nach Herstellerangaben zusätzlich Lichtschutz gewährleisten.

Obwohl aus den Transmissionseigenschaften der eingesetzten Behältermaterialien orientierende Angaben zum Lichtschutz eines Packmittels abgeleitet werden können, sind sichere Aussagen über die Schutzwirkung von diesen nur nach Belichtung mit der zu prüfenden Augentropfenzubereitung im jeweiligen Behältnis möglich.

Bei einer Belichtung im Tageslicht besteht dabei oftmals die Schwierigkeit einer genügenden Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse, da sowohl jahreszeitlich und geographisch bedingte Schwankungen der spektralen Zusammensetzung als auch der Intensität des Tageslichtes auftreten können. Ferner sind solche Untersuchungen häufig mit besonderem Zeitaufwand verbunden.

Zielsetzung der Untersuchungen

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, mit Hilfe einer rationellen Prüfmethode reproduzierbare und auf natürliche Lichtverhältnisse übertragbare Daten zur Lichtstabilität von Augentropfenzubereitungen aus Rezepturformularen bzw. Arzneibüchern sowie von einigen Augentropfen-Fertigarzneimitteln zu erhalten. Dabei sollte insbesondere die Schutzwirkung verschiedener Packmittel überprüft werden.

Ferner wurde bei 11 handelsüblichen Augentropfenpräparaten die Photostabilität im Originalpackmittel mit den Werten in anderen Primärpackmitteln verglichen.

Folgende handelsübliche Packmittel wurden dazu in die Untersuchungen einbezogen:

- Weißglasampullen, 10 ml
- Braunglas-Behälter für Augentropfen, 10 ml
- ND-Polyethylen-Behälter, naturbelassen, 10 ml
- ND-Polyethylen-Behälter, weiß eingefärbt mit Titandioxid, 10 ml

In einigen Fällen sollte außerdem die Lichtschutzwirkung des Umkartons bei besonders instabilen Augentropfenzubereitungen überprüft werden.

Ein weiterer Teil der Untersuchungen beschäftigte sich mit der Photoinstabilität besonders lichtempfindlicher Augentropfen unter dem Einfluß von Tageslicht. Hier wurde ein Belichtungszeitraum von 6 Wochen gewählt, um den Bedingungen der Gebrauchssituation durch den Patienten im Rahmen der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist des Arzneibuchs Rechnung zu tragen.

Durchführung der Untersuchungen

Die Bestrahlungen wurden in dem handelsüblichen Lichtprüfgerät Novasoltest^R mit einer Ultratest^R-Bestrahlungseinheit (Firma Original Hanau) durchgeführt. Bei dieser Bestrahlungseinheit wird als Lichtquelle ein Metallhalogenid-Strahler mit einer dem Sonnenlicht ähnlichen spektralen Zusammensetzung eingesetzt.

Um die spektrale Energieverteilung dieses Strahlers noch weiter dem UV-Spektrum des Sonnenlichtes anzugleichen (134), wurde zusätzlich ein optischer Filter aus UV-Spezialglas (Suprax^R-Glas) verwendet. Bei Einsatz dieses Filters wird die kurzwelligste Lichtstrahlung auf Wellenlängen > 300 nm begrenzt. Dadurch können sich ähnliche Zersetzungsraten wie bei der Bestrahlung mit Sonnenlicht ergeben (135).

Die Bestrahlungen wurden in einem Zeitraum von 24 Stunden an den zu prüfenden Augentropfen im jeweiligen Behälter durchgeführt. Nach 1, 3, 6, 12 und 24 Stunden wurden Muster entnommen. Anschließend wurde der Gehalt durch HPLC-Analyse bestimmt sowie jeweils UV/VIS-Spektren der Augentropfen aufgenommen.

1. Photoinstabilität von Augentropfen im Lichtprüfschrank

Die Untersuchungen ergaben, daß für Augentropfen eine sehr unterschiedliche Photoinstabilität nachzuweisen war.

In Tab.56 sind die Ergebnisse der Lichtbestrahlung von Augentropfenlösungen in Weißglasampullen dargestellt, bei denen sich nach 24 Stunden Bestrahlung keine Gehaltsveränderungen im Rahmen der Fehlerbreiten der Methoden ergaben.

Zu dieser Gruppe zählen Augentropfen mit Metipranolol, Betaxolol, Carteolol, Proxymetacain, Oxybuprocain, Tetracain, Sulfacetamid-Natrium und Sulfisoxazol-Natrium sowie mit den weiteren Augenarzneistoffen Atropin, Pilocarpin, Dipivefrin und Diphenhydramin.

Bei Proxymetacain-, Oxybuprocain- und Sulfonamid-Augentropfen traten zusätzlich Verfärbungen nach der 24-stündigen Lichtbelastung auf, ohne daß Gehaltsminderungen eingetreten waren.

Augentropfen	Gehalt % d. Deklaration		Farbänderung
	unbelichtet	belichtet	
Phenylephrin 0.125%	97,0	97,3	keine
Synephrin 0.1%	100,1	100,0	keine
Dipivefrin 0.1%	99,8	99,3	keine
Metipranolol 0.1%	102,3	102,0	keine
Betaxolol 0.56%	101,2	101,2	keine
Carteolol 1.0%	99,5	99,6	keine
Proxymetacain 0.5%	95,4	95,5	rötlich
Oxybuprocain 0.5%	97,3	97,1	gelb
Tetracain 0.5%	100,0	100,0	keine
Sulfacetamid-Na 10.0%	102,3	102,0	braun
Sulfisoxazol-Na 4.0%	101,4	101,3	gelbbraun
Diphenhydramin 0.2%	96,3	96,1	keine
Atropin 0.2%	100,0	100,3	keine
Pilocarpin 1.0%	102,3	102,1	keine

Tab. 56 Photostabile Augentropfen mit eingetretenen Farbänderungen im Einzelfall (24 Stunden Belichtung in Weißglasampullen im Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

Augentropfen	Restgehalt an unzersetzten Wirkstoff in Prozent					
	Weissgl- ampulle	ND-PE opak	Braun- glas	ND-PE weiss	Original- behältn.	Umkarton
Betamethasonphos. 0,1%	8,4 (6)	23,6(12)	-	-	100 (24)	99,1(24)
Dexamethasonphos. 0,13%	8,2 (6)	5,5(12)	98,7(24)	100 (24)	-	98,9(24)
Prednisolonphos. 0,13%	1,5 (6)	6,6 (6)	94,7(24)	100 (24)	-	95,9(24)
Azidamphenicol 1%	12,3(24)	34,1(24)	91,7(24)	-	-	-
Chloramphenicol 0,5%	11,7(24)	26,3(24)	91,3(24)	95,6(24)	-	95,5(24)
Chloramphenicol 0,25%	13,1 (6)	12,3(24)	-	-	-	-
Nitrofurazon 0,015%	31,4(12)	23,0(24)	89,9(24)	100 (24)	-	99,0(24)
Physostigminsulfat 0,1%	36,3(24)	-	100 (24)	100 (24)	77,2(24)	-
Physostigminsalic. 0,2%	62,4(24)	72,6(24)	100 (24)	100 (24)	100 (24)	-
Befunolol-HCl 0,5%	90,6(24)	-	-	-	-	-
Levobunolol-HCl 0,5%	77,7(24)	-	-	-	-	-
Pindolol 1%	83,9(24)	-	-	-	-	-
Timololmaleat 0,137%	17,5(24)	-	-	-	67,0(24)	-
Bromhexin-HCl 0,2%	43,2(24)	30,0(24)	97,8(24)	-	98,2(24)	-
Catalin-Natrium 0,0623%	3,7 (11)	-	-	-	70,4(24)	-
Nandrolonsulfat 1,0%	16,8(24)	28,6(24)	100 (24)	100 (24)	65,3(24)	100 (24)

Tab. 57 Photoinstabilität von handelsüblichen und Rezeptur-Augentropfen in Abhängigkeit von den zur Untersuchung gewählten Primärpackmitteln (Bestrahlungszeit im Lichtprüfgerät Novasoltest^R jeweils in Klammern)

Bei Dipivefrin, einem Adrenalinderivat, konnte entgegen den Erwartungen keine lichtinduzierte Zersetzung festgestellt werden.

Aus Tab.57 gehen die Untersuchungsbefunde der sich als lichtempfindlich erwiesenen Augentropfen hervor. Dabei handelt es sich um folgende Wirkstoffe:

1.1 Corticosteroid-Augentropfen

Corticosteroide werden als lichtempfindlich beschrieben (136). Wie unsere Befunde zeigen, erweisen sich diese Arzneistoffe in Augentropfen als bemerkenswert lichtempfindlich. In die Unter-

suchungen wurden Dexamethasonphosphat-Augentropfen 0,13% FNA (Abb.54 I), Prednisolonphosphat-Augentropfen 0,13% FNA (Abb. 54 II) und Betamethasonphosphat-Augentropfen (Fertigarzneimittel, Abb.54 III) einbezogen.

Die in Weißglasampullen bestrahlten Corticoid-Augentropfen sind nach 12 Stunden Belichtung vollkommen zersetzt. Die Photoinstabilität nimmt dabei in der Reihenfolge Betamethason, Dexamethason und Prednisolon zu. Das naturbelassene ND-Polyethylen bietet nur einen geringfügig höheren Schutz als die Weißglasampulle, während ein für die Praxis ausreichender, jedoch nicht vollständiger Lichtschutz bei Aufbewahrung in Braunglas erreicht wird.

Vollständiger Lichtschutz kann dagegen bei Verwendung eines weiß-opakisierten ND-Polyethylen-Behältnisses erzielt werden. Dieses Behältnis stellt auch das Originalbehältnis für die Betamethason-Augentropfen dar.

Die Befunde zeigen ferner, daß auch die zusätzliche Aufbewahrung der in naturbelassenen ND-Polyethylen-Fläschchen abgefüllten Augentropfen im Umkarton unter den Versuchsbedingungen einer 24 h-Lichtbelastung keinen vollständigen Lichtschutz aufweist. Da die Gehaltsabnahmen sich jedoch nur auf 1-4% belaufen, dürften die Auswirkungen für die Praxis vernachlässigbar sein.

Im UV-Spektrum, beispielsweise bei Prednisolon-Augentropfen (Abb.55), geht die Zersetzung mit einer Abnahme der Extinktion im Absorptionsmaximum einher.

Die Gehaltsverluste von 4 Corticosteroid-Augentropfen (Fertigarzneimittel), die in ihren jeweiligen Originalbehältnissen bestrahlt wurden, sind in Abbildung 56 erkennbar. In allen Fällen wurden Polyethylen-Behältnisse mit jedoch unterschiedlichen Transmissionseigenschaften verwendet.

Auch bei diesen Präparaten ist das Ausmaß der Zersetzung abhängig vom eingesetzten Corticosteroid, der Arzneistoffkonzentration sowie dem Behältermaterial. Die Präparate A und B vom gleichen Hersteller werden in opakisierten Polyethylen-Behältnissen abgefüllt und zeigen gegenüber den Präparaten C und D

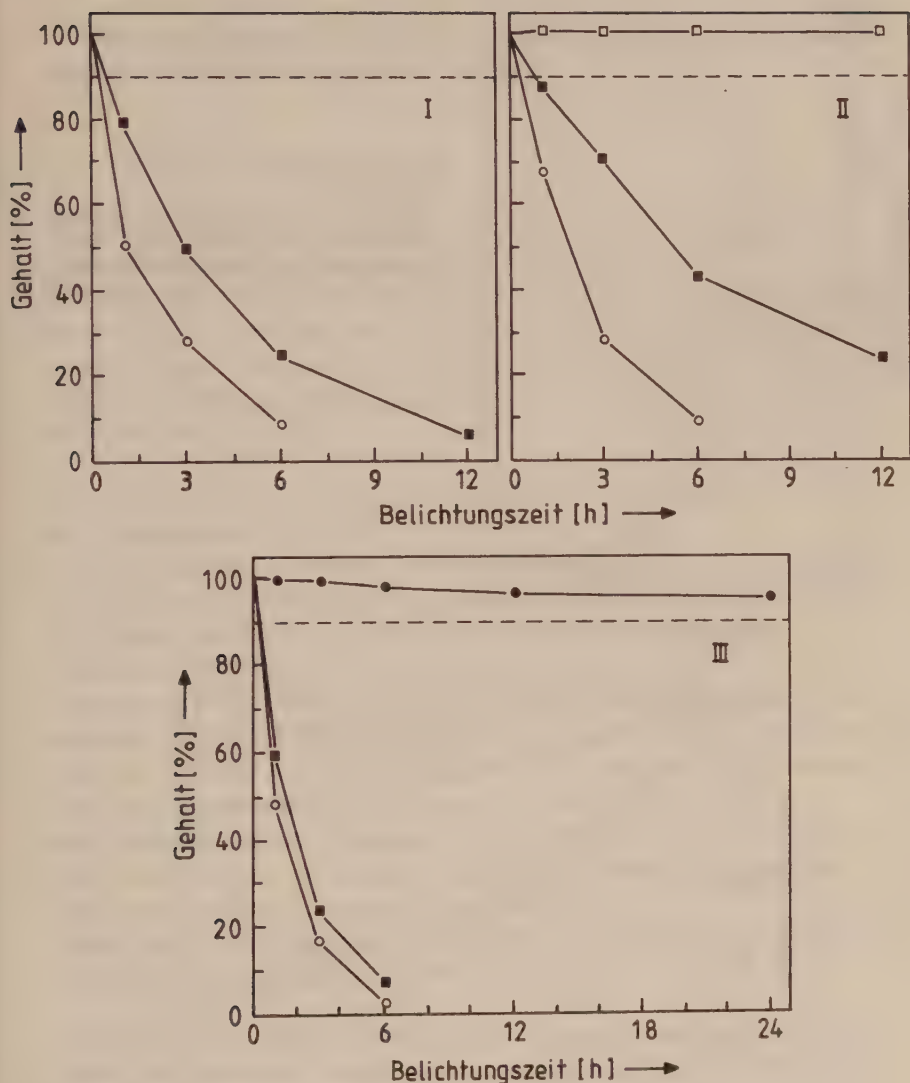


Abb. 54 Gehaltsabnahme von Corticosteroid-Augentropfen in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen nach Lichtbelastung (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

-○- Weißglasampulle -●- Originalbehältnis
 -■- ND-PE-Behältnis, natur -□- Braunglas

I Dexamethasonphosphat-Augentropfen 0,13% FNA
 II Prednisolonphosphat-Augentropfen 0,13% FNA
 III Betamethasonphosphat-Augentropfen 0,1%
 (Fertigarzneimittel)

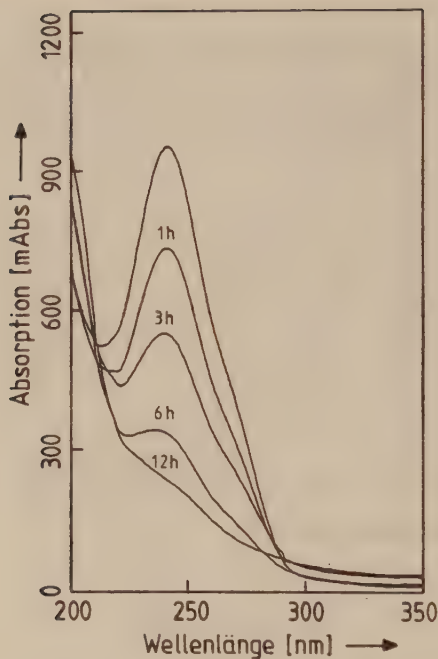


Abb. 55
Spektrale Veränderungen von
Prednisolonphosphat-Augen-
tropfen nach Lichtbelastung
(Lichtprüfgerät Novasoltest^R)

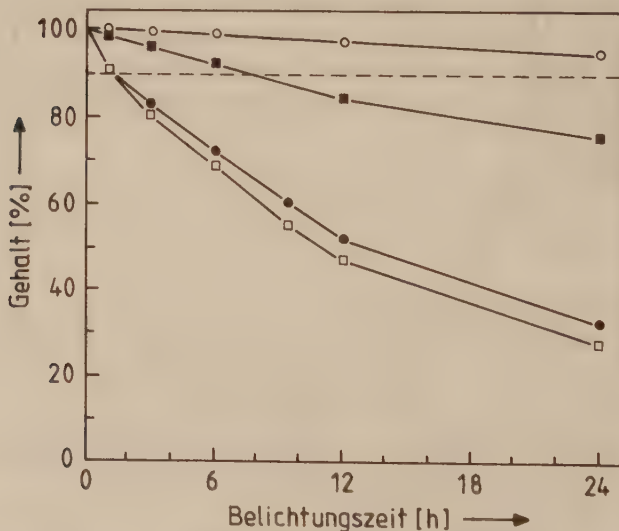


Abb. 56 Gehaltsabnahme von Corticosteroid-Augentropfen
nach Lichtbelastung im Primärpackmittel (Fertig-
arzneimittel) (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

-○- Präparat A
-■- Präparat B

-●- Präparat C
-□- Präparat D

aus naturbelassenem Polyethylen wesentlich geringere Gehaltsabnahmen mit 5-20% gegenüber 60-70%.

1.2 Antibiotika-Augentropfen

In die Untersuchungen wurden Nitrofurazon-, Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen einbezogen.

Chloramphenicol gilt als ausgeprägt lichtempfindlich; eine pH-Abhängigkeit der Zersetzung konnte von einigen Autoren festgestellt werden (30,137). Das nach Lichtbestrahlung entstehende Abbauprodukt Nitrobenzaldehyd soll toxische Nebenwirkungen hervorrufen (115).

Auch Nitrofurazon-Lösungen werden als bemerkenswert photoinstabil beschrieben (138).

Die vorliegenden Befunde können diese Angaben zur Photoinstabilität auch in Wirkstoffkonzentrationen bestätigen, wie sie bei Augentropfen eingesetzt werden.

Bei den Nitrofurazon-Augentropfen 0,015% FNA (Abb.57) tritt in Weißglasampullen nach 24 Stunden Belichtung vollständige Zersetzung ein. In Braunglasbehältnissen kommt es zu einer Abnahme von 5%, während die Abpackung in weiß-opaken PE-Behältnissen dagegen vollständigen Lichtschutz bietet.

Bei Bestrahlung von Lösungen in Weißglasampullen, die zusätzlich im Umkarton aufbewahrt werden, muß jedoch mit geringen Gehaltsverlusten gerechnet werden (Tab.57).

Diese Gehaltsabnahmen gehen auch mit ausgeprägten Veränderungen im UV-Spektrum einher (Abb.58).

Azidamphenicol-Augentropfen 1% (Fertigarzneimittel, Abb.59) zeigen während der Belichtung anfangs eine deutliche Gehaltsabnahme. Die Zersetzungskurve flacht sich jedoch mit zunehmender Belichtungsdauer stark ab, da die entstehenden Abbauprodukte infolge starker Verfärbungen und Trübungen der Lösungen offensichtlich einen gewissen Lichtschutz bewirken. Nach 24 h Belichtung beläuft sich der Restgehalt in naturbelassenen PE-Fläschchen auf 34%.

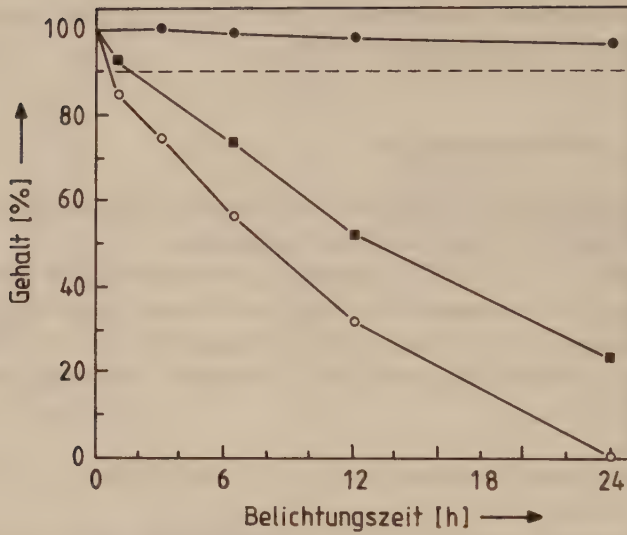


Abb. 57 Gehaltsabnahme von Nitrofurazon-Augentropfen FNA nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

-○- Weißglasampulle -●- Braunglas-Behältnis
-■- ND-PE-Behältnis, natur

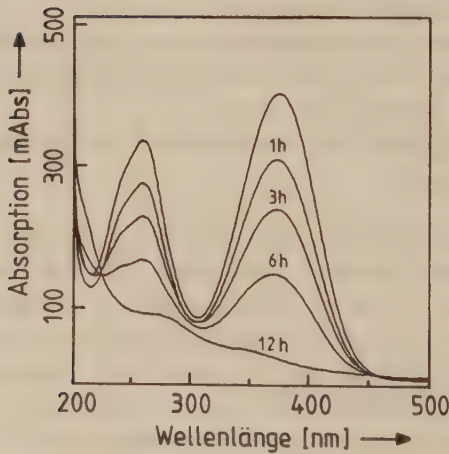


Abb. 58
Spektrale Veränderungen von Nitrofurazon-Augentropfen nach Lichtbelastung (Lichtprüfgerät Novasoltest^R)

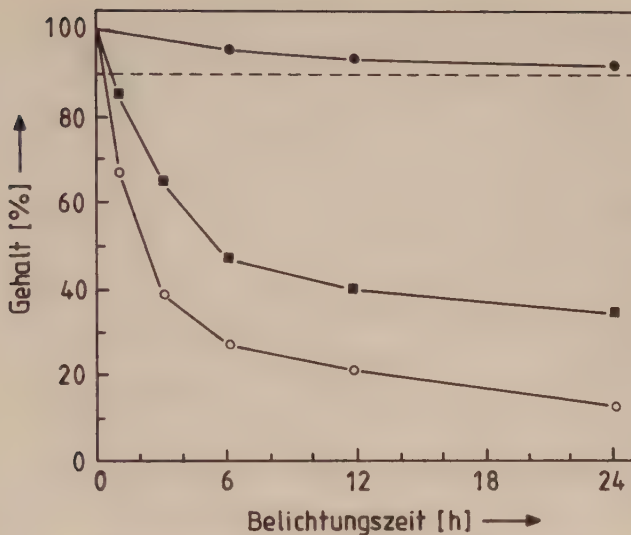


Abb. 59 Gehaltsabnahme von Azidamphenicol-Augentropfen nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Nova-soltest^R)

-○- Weißglasampulle -●- Braunglas-Behältnis
 -■- ND-PE-Behältnis

Aus Tab.57 wird ersichtlich, daß in Braunglasbehältnissen ein Abbau auf 91,7% erfolgt.

Durch HPLC-Analyse konnte als Hauptzersetzungsprodukt Nitrobenzaldehyd nachgewiesen werden. Im UV-Spektrum wird mit zunehmendem Nitrobenzaldehyd-Anteil eine Verschiebung des Absorptionsmaximums zu kürzeren Wellenlängen entsprechend dem Absorptionsmaximum dieser Verbindung beobachtet.

Auch bei Chloramphenicol-Augentropfenzubereitungen werden mit fortschreitender Bestrahlungsdauer Verfärbungen und Trübungen beobachtet, die zu einer starken Abflachung der Zersetzungskurve im Verlauf der Bestrahlung führen.

Aus Abb.60 ist zu entnehmen, daß die Aufbewahrung in Braunglasbehältnissen für Chloramphenicol-Augentropfen 0,5% NRF keinen vollständigen Lichtschutz bietet.

Mit 5% Zersetzung muß nach 24-stündiger Belichtung selbst in

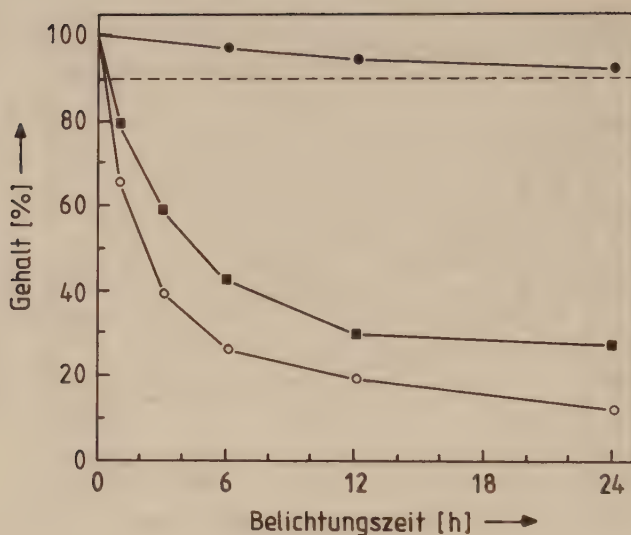


Abb. 60 Gehaltsabnahme von Chloramphenicol-Augentropfen NRF nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Novasol-test^R)

-○- Weißglasampulle
 -■- ND-PE-Behältnis

-●- Braunglas-Behältnis

weiß eingefärbten Polyethylen-Behältnissen gerechnet werden. Ähnliche Werte können auch für im Umkarton belichtete Lösungen gefunden werden.

In Abb. 61 ist die pH-Abhängigkeit der Lichtzersetzung verschiedener Chloramphenicol-Augentropfenrezepturen der FNA dargestellt. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß Augentropfen-Zubereitungen mit einem pH-Wert von 4,8 (alte Rezeptur der FNA) eine geringere Zersetzung aufweisen, als solche mit pH 7,2: Während nach 12 Stunden Belichtung in Weißglasampullen bei den Augentropfen mit pH 7,2 keine unzersetzte Substanz mehr zu finden ist, weisen die Augentropfen mit pH 4,8 Restgehalte von etwa 40% auf.

Bei Vergleich des Zersetzungsverhaltens der DAC-Augentropfen (0,5%) mit dem der FNA-Augentropfen (0,25%) wird zudem die Konzentrationsabhängigkeit der Photoinstabilität ersichtlich.

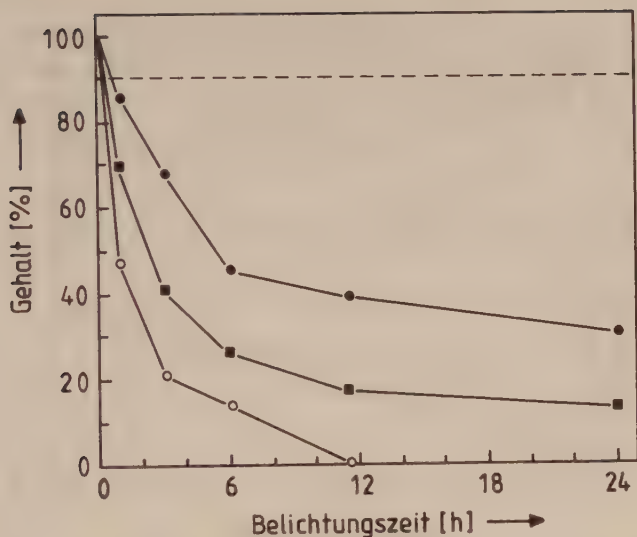


Abb. 61 Gehaltsabnahme von Chloramphenicol-Augentropfen FNA nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen in Abhängigkeit vom pH-Wert der Rezeptur

- Weißglasampulle pH 7,2
- ND-PE-Behältnis pH 7,2
- Weißglasampulle pH 4,8

Wie auch im Falle der Azidamphenicol-Augentropfen kommt es im Verlauf der Bestrahlung mit zunehmender Bildung des Zersetzungsproduktes Nitrobenzaldehyd zu einer Verschiebung des Absorptionsmaximums zu kürzeren Wellenlängen.

1.3 Physostigmin-Augentropfen

In Abb.62 ist der Zersetzungsverlauf für Physostigminsalicylat-Augentropfen 0,2% NRF und Physostigminsulfat-Augentropfen 0,1% (Fertigarzneimittel) dargestellt. Der stärkste Abbau wird erwartungsgemäß in Weißglasampullen mit 36,3% Restgehalt für die 0,1%-ige Lösung und 62,4% für die 0,2%-ige Lösung nach 24 h Belichtung beobachtet.

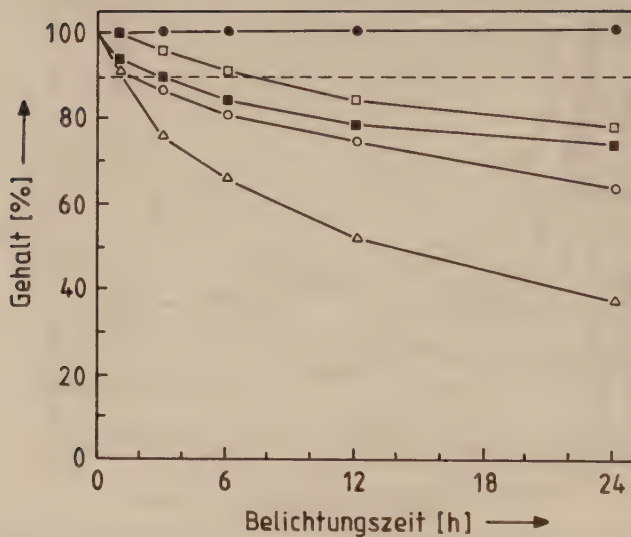


Abb. 62 Gehaltsabnahme von Physostigmin-Augentropfen nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

- Weißglasampulle NRF 0,2%
- ND-PE-Behältnis NRF 0,2%
- Braunglasbehältnis NRF 0,2%
- △- Weißglasampulle Fertigarzneimittel 0,1%
- Originalbehältnis Fertigarzneimittel 0,1%

Bei Lichtbelastung im Originalbehältnis bzw. naturbelassenem Polyethylen-Fläschchen werden Restgehalte von 77,2 (0,1%-ige Augentropfen) gegenüber 72,6% (0,2%-ige Augentropfen) festgestellt. Der höhere Restgehalt der handelsüblichen 0,1%-igen Augentropfen, deren Originalbehältnis mit dem für unsere Versuche gewählten naturbelassenen Polyethylen-Behältnis identisch ist, kann auf die zusätzliche Schutzwirkung des Etiketts am Behältnis zurückgeführt werden.

Bei Verwendung von Braunglasbehältnissen, weiß-opakisierten Behältnissen sowie Aufbewahrung im Umkarton wird unter den gewählten Versuchsbedingungen der 24-stündigen Lichtbelastung im Lichtprüfschrank vollständiger Lichtschutz gewährleistet. Das bei den handelsüblichen Physostigmin-Augentropfen einge-

setzte Originalbehältnis aus naturbelassenem Polyethylen sollte deshalb ausgetauscht werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen läßt sich die Notwendigkeit des für die 0,2%-igen Augentropfen DAC geforderten Lichtschutzes bestätigen.

1.4 Augentropfen mit Betarezeptor-Antagonisten

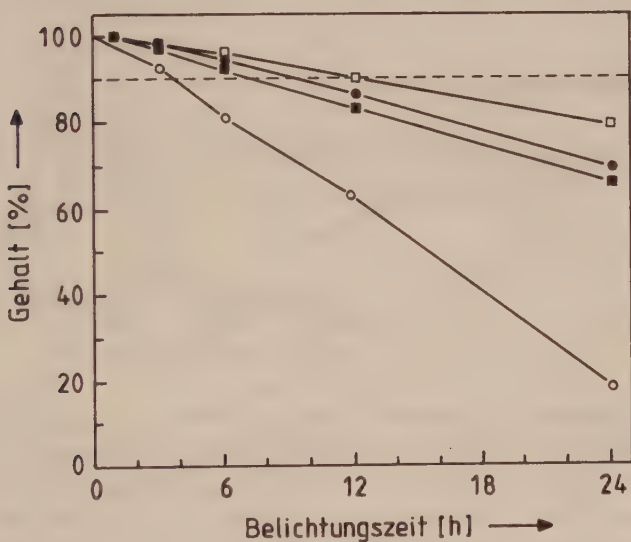


Abb. 63 Gehaltsabnahme von Timolol-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach Lichtbelastung im Originalbehältnis (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

- Weißglasampulle 0,1%
- Originalbehältnis 0,1%
- Originalbehältnis 0,25%
- Originalbehältnis 0,5%

Die Fertigarzneimittel Pindolol-Augentropfen, Befunolol-Augentropfen und Levobunolol-Augentropfen (Tab.57) kommen in weiß-opakisierten Polyethylen-Behältnissen in den Handel. Die Abpackung in diesen Fläschchen erscheint zweckmäßig, da nach 24-stündiger Belichtung der Augentropfen in Weißglasampullen neben Verfärbungen auch Gehaltsabnahmen von bis zu 28% erkenn-

bar sind. Als besonders lichtempfindlich erweisen sich in diesem Zusammenhang die Timolol-Augentropfen 0,1% (Fertigarzneimittel). Nach 24-stündiger Lichtbestrahlung in Weißglasampullen wurde für diese Zubereitung ein Restgehalt von lediglich 17,5% festgestellt (Abb.63).

Auch die in den Originalbehältnissen aus durchsichtigem, naturbelassenen Polyethylen abgefüllten Timolol-Augentropfen lassen nach Lichtbelastung neben Verfärbungen einen lichtinduzierten Abbau auf bis zu 67% des Anfangsgehaltes erkennen.

1.5 Nandrolon-Augentropfen

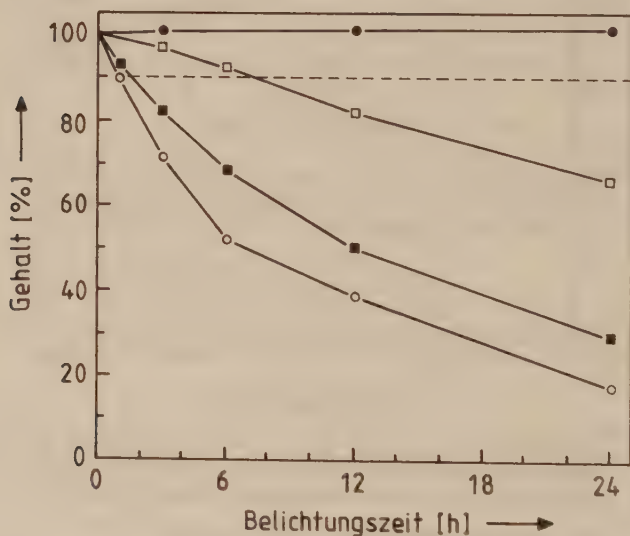


Abb. 64 Gehaltsabnahme von Nandrolonsulfat-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach Lichtbelastung in verschiedenen Behältnissen (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

-○- Weißglasampulle -●- Braunglas-Behältnis
 -■- ND-PE-Behältnis -□- Originalbehältnis

Zu den Wirkstoffen mit Steroid-Grundgerüst gehört auch das Nandrolonsulfat. Diese Substanz kommt in Form von Augentropfen in naturbelassenen Polyethylen-Behältnissen in den Handel.

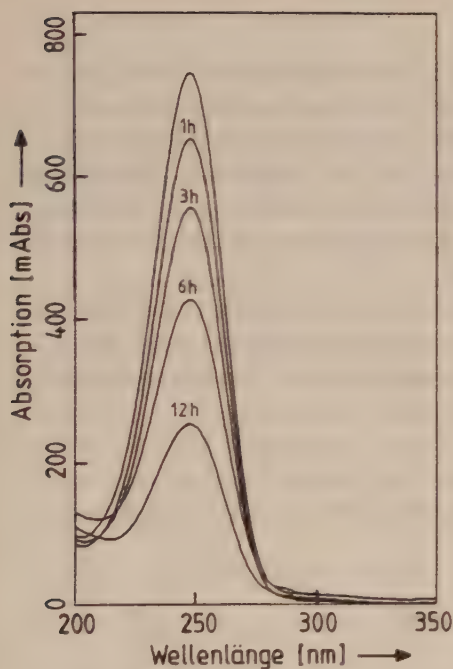


Abb. 65
Spektrale Veränderungen von
Nandrolonsulfat-Augentropfen
nach Lichtbelastung (Licht-
prüfschrank Novasoltest^R)

Aus Abbildung 64 wird die hohe Lichtempfindlichkeit dieser Augentropfen ersichtlich. In Weißglasampullen wurde dabei nach 24 Stunden Belichtung ein Restgehalt von 16,8% aufgefunden.

Die Aufbewahrung in Braunglasbehältnissen, weiß-opaken Polyethylen-Behältnissen sowie im Originalbehältnis mit Umkarton bietet vollständigen Lichtschutz (24 h Belichtung). Daß auch dem am Augentropfenfläschchen angebrachten Etikett eine Schutzwirkung zukommt, zeigen die Ergebnisse der Lichtbelastung im naturbelassenen Polyethylen-Behältnis mit einer Abnahme auf 28,6%, verglichen mit dem damit identischen Originalbehältnis (Abnahme auf 65,3%).

Der Zersetzungsverlauf ist auch an der Abnahme des Extinktionsmaximums bei etwa 250 nm im UV-Spektrum (Abb.65) zu erkennen.

1.6 Bromhexin-Augentropfen

In Abhängigkeit vom Packmaterial kommt es zu deutlichen Gehaltsverlusten nach 24 Stunden Lichtbelastung (Abb.66). Überraschenderweise wurden im durchsichtigen Polyethylen-Behältnis höhere Wirkstoffverluste als bei Abpackung in Weißglasampullen beobachtet. Diese belaufen sich nach 24 h Belastung auf etwa 70% bei Belichtung im transparenten PE-Behältnis gegen- über 30% in der Weißglasampulle.

Auch Braunglasbehältnisse bieten keinen vollständigen Lichtschutz. Mit 97,8% Restgehalt im Braunglasbehältnis und 98,2% im Originalbehältnis (Braunglas mit Etikett) werden aber vergleichsweise geringe Gehaltsabnahmen festgestellt.

Die lichtinduzierte Zersetzung kann zudem durch Analyse von Veränderungen im UV-Spektrum verfolgt werden. Darin sind Extinktionsabnahmen bei den entsprechenden Maxima beobachtbar.

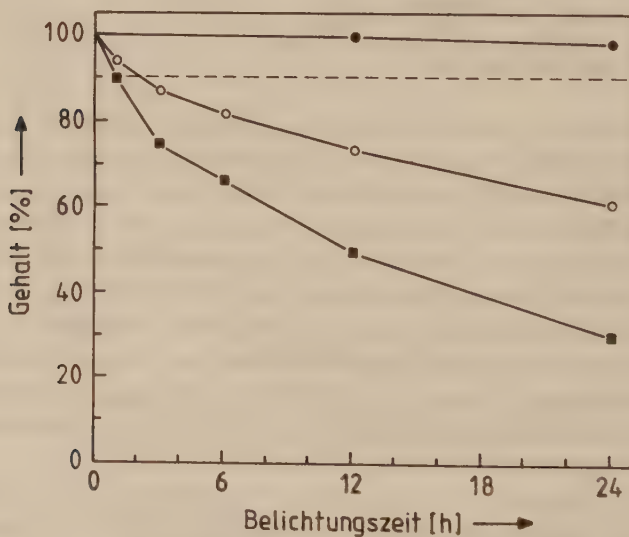


Abb. 66 Gehaltsabnahme von Bromhexin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Nova-soltest^R)

-○- Weißglasampulle -●- Originalbehältnis
 -■- ND-PE-Behältnis, natur

1.7 Pirenoxin-Augentropfen

Wie die vorliegenden Befunde zeigen, weist diese Substanz neben ihrer Oxidationsempfindlichkeit auch eine hohe Photoinstabilität auf (Abb.67). Bei Belichtung der Augentropfen im Originalbehältnis, einem Braunglasgefäß mit Etikett, werden die stärksten Gehaltsabnahmen aller von uns untersuchten Augentropfenpräparate in Braunglasbehältnissen aufgefunden. Nach 24 Stunden Belichtung ist dabei ein Restgehalt von 70,4% nachweisbar.

Bei Bestrahlung der Augentropfen in Weißglasampullen wird der Wirkstoff nach 11 Stunden Einwirkungszeit nahezu vollständig zersetzt.

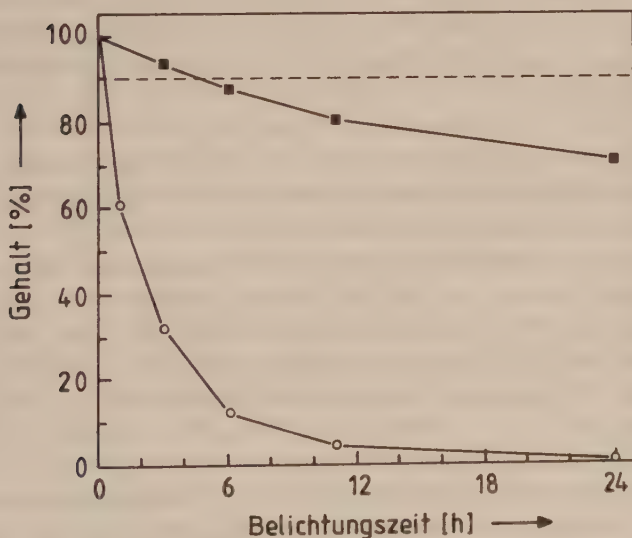


Abb. 67 Gehaltsabnahme von Pirenoxin-Augentropfen (Fertigarzneimittel) nach Lichtbelastung in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen (Lichtprüfschrank Novasoltest^R)

-o- Weißglasampulle -■- Originalbehältnis

1.8 Diskussion der Ergebnisse

Lichtempfindlichkeit von Augentropfen

Wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigen, ist der von den Rezepturformularen bzw. Arzneibüchern für Augentropfen überwiegend geforderte Lichtschutz in vielen Fällen berechtigt, jedoch nicht generell notwendig.

So konnte für Atropinsulfat-, Pilocarpin- und Tetracain-Augentropfen DAC keine Lichtempfindlichkeit nachgewiesen werden. Der vom DAC für diese Augentropfen geforderte Lichtschutz ist für die von uns untersuchten Präparate daher nicht notwendig. Wie später noch näher begründet werden soll, entsprechen die Befunde einer 24-stündigen Belastung im Lichtprüfschrank Nova-soltest^R in etwa denen einer 18-20-stündigen Lichteinwirkung durch direktes Sonnenlicht im Monat August. Unter dieser Voraussetzung können aus den Ergebnissen folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

Die bemerkenswerte Lichtempfindlichkeit von Corticosteroid-Lösungen kann durch unsere Befunde auch für die Darreichungsform Augentropfen bestätigt werden.

Da für die Lichtempfindlichkeit die Restabsorption der Verbindungen in einem Bereich von 300 bis 350 nm verantwortlich gemacht werden kann (135), müssen deshalb Packmittel, die wie Braunglas oder weiß-opakes ND-Polyethylen nur sehr geringe Transmissionen in diesem Wellenlängenbereich aufweisen, verwendet werden.

Die besondere Lichtschutzbedürftigkeit von Chloramphenicol-Augentropfen muß auch in Verbindung mit den nach Lichtexposition entstehenden Abbauprodukten betont werden.

In verschiedenen Arbeiten werden die nach Lichtexposition entstehenden Zersetzungsprodukte wie Nitrobenzaldehyd für das Auftreten toxischer Nebenwirkungen, beispielsweise aplastische Anämien, verantwortlich gemacht (28,115). Merkliche Konzentrationen an Nitrobenzaldehyd sollen nach diesen Angaben bereits während der therapeutischen Anwendung im Sonnenlicht auf-

treten (115). Für Chloramphenicol-Lösungen wird eine erhöhte Lichtempfindlichkeit bei pH 8 angegeben (137). Dieses Verhalten konnte durch unsere Befunde bestätigt werden.

Wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigen, kommt es bei den 0,25%-igen Augentropfen FNA mit pH 4,7 zu einer geringeren Wirkstoffzersetzung als bei den Augentropfen mit pH 7,2. Da gleichzeitig keine orange gefärbten Zersetzungsprodukte während der Lichtbelastung gebildet werden, läßt dieser Befund auf einen abweichenden Zersetzungsverlauf für die Rezeptur mit pH 4,7 schließen.

Auch bei Nitrofurazon-Augentropfen FNA, Physostigmin-Augentropfen NRF und Indometacin-Augentropfen FNA ist Lichtschutz entsprechend den Angaben dieser Formulare notwendig. Dies trifft auch für die folgenden handelsüblichen Augentropfenpräparate zu: Timolol-, Thiamin-, Bromhexin-, Pirenoxin-, Nandrolonsulfat- und Oxymetazolin-Augentropfen.

Die bei den Bromhexin-Augentropfen bei Bestrahlung in naturbelassenen ND-Polyethylen-Behältnissen gegenüber Weißglasampullen aufgefundene stärkere Zersetzung ist auf eine zusätzliche Wirkstoffadsorption am Behältermaterial zurückzuführen. Solche Wirkstoffadsorptionen an ND-Polyethylen-Behältnissen waren in allen anderen Fällen nicht zu beobachten.

Unter den von uns gewählten Untersuchungsbedingungen und wahrscheinlich aufgrund der hohen Arzneistoffkonzentration von 10% wird zwar kein meßbarer Gehaltsverlust für Sulfacetamid-Augentropfen beobachtet, die auftretenden deutlichen Verfärbungen weisen aber auf geringfügige Zersetzungs Vorgänge hin, welche die Anwendbarkeit dieser Zubereitungen in Frage stellen.

Im Gegensatz dazu stehen Angaben der Literatur (133), in denen über vollständige Zersetzung nach Bestrahlung mit UV-Licht berichtet wird. Da bei diesen Untersuchungen eine Strahlenquelle mit Lichtemission der Wellenlänge von 258 nm verwendet wurde, sind Artefaktbildungen durch den Strahler nicht auszuschließen. Eine Vergleichbarkeit ist deshalb nicht gegeben.

Für Diphenhydramin-HCl-Augentropfen konnte unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen keine Photoinstabilität nachge-

wiesen werden.

Befunde anderer Autoren (139), die für Lösungen der freien Base in Wasser eine Lichtempfindlichkeit festgestellt haben, sind hinsichtlich der Untersuchungsbedingungen nicht vergleichbar und schließen Artefaktbildungen nicht aus.

Lichtschutzwirkung und Packmittel

Die vorliegenden Befunde zeigen, daß der Auswahl eines geeigneten Packmittels zur Gewährleistung von Lichtschutz eine große Bedeutung zukommt.

Dabei bieten die häufig eingesetzten naturbelassenen Polyethylen-Behältnisse einen zu geringen Lichtschutz. Ein universeller Einsatz ist deshalb nicht zu empfehlen.

Braunglasbehältnisse bieten häufig keinen vollständigen Lichtschutz, gewährleisten aber in den meisten Fällen eine den praktischen Anforderungen genügende Lichtschutzwirkung. Dabei ist davon auszugehen, daß eine 24-stündige Belastung im Lichtprüfschrank Novasoltest^R gegenüber Praxisbedingungen als Extrembelastung gelten kann.

In Braunglasbehältnissen erweist sich die Aufbewahrung von Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen als problematisch. Hier kommt es bereits nach kurzer Lichtexposition zur Bildung toxischer Abbauprodukte sowie zu deutlichen Gehaltsabnahmen.

Auch bei Nitrofurazon-Augentropfen und insbesondere im Fall der Pirenoxin-Augentropfen täuscht die Verwendung von Braunglas einen Lichtschutz vor, der nicht in ausreichendem Maße gegeben ist. Eine stärker lichtabsorbierende Braunglasqualität, zumindest ein deutlicher Hinweis für den Verbraucher zur zusätzlichen Aufbewahrung im Umkarton, erscheint erforderlich.

Weiß eingefärbte ND-Polyethylenbehältnisse gewährleisten für fast alle untersuchten Augentropfen im Rahmen unserer Untersuchungen absoluten Lichtschutz. Lediglich im Falle von Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen kommt es zur Bildung von Zersetzungsprodukten.

Die zusätzliche Aufbewahrung von naturbelassenen ND-Polyethylen-Behältnissen im Umkarton bietet ausreichenden Lichtschutz mit Ausnahme einiger sehr lichtempfindlicher Augentropfenpräparate. Geht man davon aus, daß der Verbraucher Augentropfen während des Gebrauchs überwiegend außerhalb des Umkartons aufbewahrt, so ist die Verwendung solcher PE-Behältnisse auch in den Fällen, in denen der Umkarton einen zusätzlichen Lichtschutz bewirken kann, ein Risiko.

Für diese besonders lichtempfindlichen Augentropfen sollte der Einsatz eines weiß-opaken PE-Behältnisses erfolgen.

2. Photoinstabilität von besonders lichtempfindlichen Augentropfen im Tageslicht

Die Untersuchungen wurden an solchen Augentropfenpräparaten durchgeführt, die sich nach 24-stündiger Bestrahlung im Lichtprüfschrank Novasoltest^R als lichtempfindlich erwiesen hatten. Es wurde wiederum die Lichtschutzwirkung der in Abschnitt 1 verwendeten Packmittel überprüft.

Da bei den Untersuchungen die Bedingungen einer Anwendung durch den Patienten simuliert werden sollten, wurde der Belichtungszeitraum jeweils auf 6 Wochen begrenzt.

In einem Teil der Versuche wurden die zu überprüfenden Augentropfen im diffusen Tageslicht belassen, ohne direkter Sonnenbestrahlung ausgesetzt zu sein.

Zur Simulation hoher Lichtbelastung wurden die Augentropfen in ihren Packmitteln dem Einfluß des tageszeitlich schwankenden Sonnenlichtes hinter dem Fenster eines in Südrichtung liegenden Raumes ausgesetzt.

Die Versuche wurden in den Monaten April-Mai durchgeführt.

2.1 Ergebnisse der Untersuchungen

Bei 6-wöchiger Aufbewahrung im Tageslicht kommt es in Abhängigkeit vom eingesetzten Behältnis zu teilweise beträchtlichen Gehaltsverlusten.

Aufbewahrung im diffusen Tageslicht

In Abb.68 sind die Gehaltsveränderungen für Chloramphenicol-Augentropfen 0,5% DAC, Dexamethasonphosphat-Augentropfen 0,13% FNA und Nitrofurazon-Augentropfen 0,015% FNA nach 6-wöchiger Aufbewahrung im diffusen Tageslicht aufgeführt.

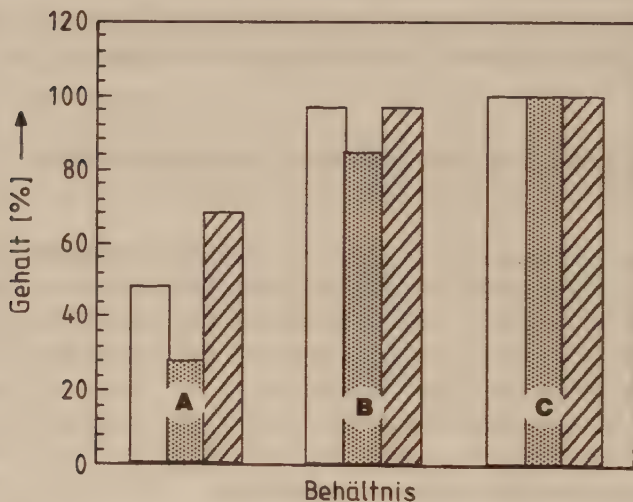


Abb. 68 Gehaltsveränderungen von Augentropfen-Präparaten nach 6-wöchiger Aufbewahrung im diffusen Tageslicht

- A Weißglasampulle
- B ND-PE-Behältnis, natur
- C Braunglas-Behältnis

- Nitrofurazon-Augentropfen FNA 0,015%
- Chloramphenicol-Augentropfen DAC 0,5%
- Dexamethasonphosphat-Augentropfen FNA 0,13%

Daraus geht hervor, daß Braunglasbehältnisse (Behältnis C) mit Ausnahme der Chloramphenicol-Augentropfen im Rahmen der Untersuchungen vollständigen Lichtschutz bieten. Für Chloramphenicol-Augentropfen konnten in diesem Behältnis jedoch Spuren des Zersetzungsproduktes Nitrobenzaldehyd nachgewiesen werden.

Auch bei Verwendung naturbelassener ND-Polyethylen-Behältnisse (B) kommt es im Falle der Nitrofurazon- und Dexamethasonphosphat-Augentropfen nur zu geringen Gehaltsabnahmen bis zu 3% im Untersuchungszeitraum. Eine Zersetzung von ungefähr 15% wird dagegen bei Chloramphenicol-Augentropfen DAC beobachtet. In Weißglasampullen (Behältnis A) sind erwartungsgemäß für alle 3 untersuchten Zubereitungen die höchsten Gehaltsverluste feststellbar. Daß die Aufbewahrung im diffusen Licht auch bei einigen weiteren Fertigarzneimittel-Augentropfen mit Chloramphenicol und Dexamethason als Wirkstoff zu teilweise deutlichen Gehaltsabnahmen führen kann, wurde bereits in Tab.48 aufgezeigt.

Aufbewahrung im Sonnenlicht

Bei Aufbewahrung von Weißglasampullen mit Nitrofurazon- und Dexamethasonphosphat-Augentropfen FNA im Sonnenlicht ist bereits nach 3 Wochen keine unzersetzte Substanz mehr auffindbar (Tab.58). Ein ähnliches Ergebnis kann auch für die in naturbelassenen ND-Polyethylen-Behältnissen abgefüllten Augentropfen beobachtet werden.

Augentropfenpräparat FNA	Konzentration dekl. (%)	B e h ä l t n i s		
		Braunglas	ND-PE opak	Weißglas ampulle
Dexamethasonphosphat	0,13	97,5	2,4	0
Nitrofurazon	0,015	n.durchg.	0	0

Tab. 58 Wirkstoffgehalt in Prozent von Rezepturaugentropfen nach 6-wöchiger Aufbewahrung im tageszeitlich schwankenden Sonnenlicht

Photoinstabilität von Augentropfenpräparaten in Abhängigkeit von der Art des Tageslichtes

In Abb.69 werden die Ergebnisse für Chloramphenicol-Augentropfen 0,25% FNA nach 6-wöchiger Belastung im diffusen Tageslicht mit den Werten im tageszeitlich schwankenden Sonnenlicht verglichen.

Nach Sonnenlichtexposition werden selbst bei Einsatz von weiß-opaken ND-Polyethylen-Behältnissen sowie bei Aufbewahrung von naturbelassenen ND-Polyethylen-Behältnissen im Umkarton Spuren von Nitrobenzaldehyd bei geringfügiger Gehaltsabnahme an Chloramphenicol festgestellt, während im diffusen Licht in diesen Behältnissen keine Gehaltsverluste feststellbar sind.

Bemerkenswert sind die für Braunglasbehältnisse aufgefundenen Werte: Bereits nach Einwirkung von diffusem Licht konnten Spuren von Nitrobenzaldehyd bei gleichzeitig geringer Wirkstoffabnahme festgestellt werden, im Sonnenlicht kommt es sogar zu einem Abbau auf 62,2%.

Die stärksten Wirkstoffverluste findet man erwartungsgemäß bei Aufbewahrung in Weißglasampullen bzw. naturbelassenen PE-Behältnissen. Dabei kommt es im Sonnenlicht zu nahezu vollständiger Zersetzung, während im diffusen Tageslicht Restgehalte von 86% (PE-Behältnis) bzw. 28% in der Weißglasampulle für Chloramphenicol-Augentropfen DAC nachgewiesen wurden.

In Tab.59 sind weitere Ergebnisse verschiedener Augentropfen-Fertigarzneimittel nach Lichtbelastung mit natürlichem Licht aufgeführt.

Bei den Physostigminsulfat- und Timolol-Augentropfen, die als Primärpackmittel naturbelassene Polyethylen-Behältnisse besitzen, werden nur sehr geringe Gehaltsverluste von weniger als 2% beobachtet.

Keine Gehaltsabnahmen im Rahmen der Untersuchungen wiesen Nandrolonsulfat- sowie einige Dexamethasonphosphat-Augentropfenpräparate mit opakisierten PE-Behältnissen auf. Bei den weiteren untersuchten Dexamethasonphosphat-Augentropfen mit transparenten PE-Behältnissen kommt es dagegen zu Wirkstoffverlusten von bis zu 5,4%.

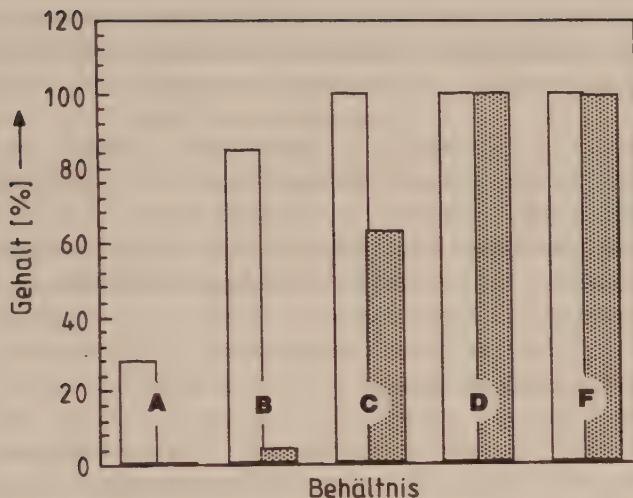


Abb. 69 Gehaltsveränderungen von Chloramphenicol-Augentropfen FNA nach 6-wöchiger Aufbewahrung im tageszeitlich schwankenden Sonnen- bzw. diffusen Tageslicht in verschiedenen Augentropfen-Behältnissen

D ND-PE-Behältnis, weiß

F ND-PE-Behältnis, natur, zusätzlich im Umkarton
(Angaben zu den weiteren Behältnissen s. Abb.68)

□ Diffuses Licht 6 Wochen

▨ Sonnenlicht 6 Wochen

Augentropfen	Konzentration dekl. (%)	Behältnis	Gehaltsabnahme (%)	
			Sonnenlicht	diffuses Licht
Azidamphenicol	1,0	Braunglas	10,6	1,6
Dexamethason	0,1	PE, transparent	70,3	5,4
Dexamethason	0,1	PE, opakisiert	n. durchg.	keine
Dexamethason	0,1	PE, transparent	80,9	1,0
Nandrolonsulfat	1,0	PE, transparent	48,6	keine
Physostigmin	0,1	PE, transparent	12,4	0,9
Timolol	0,1	PE, transparent	n. durchg.	1,5

Tab. 59 Photoinstabilität von Augentropfen-Fertigarzneimitteln im Primärpackmittel nach 6-wöchiger Aufbewahrung im natürlichen Licht

PE - Polyethylen-Vollkunststoffbehältnis

Im Falle der Azidamphenicol-Augentropfen (Fertigarzneimittel), die in einem Braunglasbehältnis abgefüllt sind, konnte ein Abbau von 1,5% festgestellt werden. Hinzuweisen ist hier auf die nachgewiesenen Spuren an Nitrobenzaldehyd.

Bei Belichtung im tageszeitlich schwankenden Sonnenlicht werden teilweise beträchtliche Gehaltsverluste für diese Wirkstoffe aufgefunden.

Bemerkenswert erscheint der 10%-ige Verlust für Azidamphenicol-Augentropfen nach 6-wöchiger Lagerung im Sonnenlicht.

2.2 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß es bei lichtexponierter Lagerung von Augentropfenlösungen mit besonders lichtempfindlichen Wirkstoffen, die in Behältnissen ohne geeigneten Lichtschutz abgefüllt sind, im tageszeitlich veränderten Sonnenlicht zu erheblichen Gehaltsabnahmen kommt. In einigen Fällen konnte in Abhängigkeit vom eingesetzten Behältnis bereits nach 3 Wochen Aufbewahrung kein unzersetzter Wirkstoff mehr nachgewiesen werden.

Auch Packmittel mit stärkerer Lichtschutzwirkung, wie Braunglasbehältnisse oder weiß-opakisierte ND-Polyethylen-Behältnisse bieten für besonders lichtempfindliche Augentropfen keinen vollständigen Lichtschutz gegenüber Sonnenlicht.

Während dem im Fall von Dexamethasonphosphat-Augentropfen aufgetretenen Verlust von 2,5% in Braunglasbehältnissen keine besondere Bedeutung zukommt, sind die gemessenen Gehaltsabnahmen mit 10 bzw. bis zu 40% für Azidamphenicol- bzw. Chloramphenicol-Augentropfen bemerkenswert. Die dabei entstehenden toxischen Zersetzungsprodukte erfordern die Lagerung unter Lichtausschluß.

Selbst bei Aufbewahrung dieser Augentropfen mit dem Primärpackmittel naturbelassenes Polyethylenbehältnis im Umkarton können solche Zersetzungsreaktionen nach entsprechender Sonnentextexposition nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Gehaltsverluste bei Lagerung lichtempfindlicher Augentropfen in naturbelassenen ND-PE-Behältnissen im diffusen Tageslicht sind erwartungsgemäß geringer und in ihrem Ausmaß überwiegend vernachlässigbar (Physostigmin-, Nandrolon-, Nitrofurazon- und Timolol-Augentropfen).

Im Einzelfall, wie die Beispiele der Chloramphenicol- oder Dexamethasonphosphat-Augentropfen zeigen, sind jedoch Gehaltsabnahmen von bis zu 20% während einer 6-wöchigen Aufbewahrung für dieses Behältnis nachweisbar.

Bei Verwendung von Braunglasbehältnissen für Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen kommt es zwar bei 6-wöchiger Lagerung im diffusen Tageslicht nur zu geringen Gehaltsabnahmen, die bereits in Spuren auftretenden toxischen Abbauprodukte schließen deren Verwendung jedoch aus.

Derartige Augentropfenpräparate sind daher in weiß-opaken Kunststoffbehältnissen unter Ausschluß von direktem Sonnenlicht aufzubewahren.

3. Schlußfolgerungen aus den Befunden für die Aussagefähigkeit von beschleunigten Photostabilitätsprüfungen

Vergleich der Lichtintensität von Lichtprüfschrank und Sonnenlicht

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß mit dem von uns verwendeten Lichtprüfschrank Novasoltest^R orientierende Angaben zur Photoinstabilität von Augentropfen erhalten werden können. Ein direkter Vergleich mit den Befunden der 6-wöchigen Sonnentextexposition ist jedoch nur in qualitativer Hinsicht möglich, da zu große Schwankungen des Sonnenlichtes im Rahmen der von uns gewählten Versuchsbedingungen bestanden. Durch entsprechende gerätetechnische Maßnahmen kann jedoch eine dem direkten Sonnenlicht vergleichbare Lichtbelastung erzielt werden und gleichzeitig eine durch zu hohen UV-Anteil bedingte, bei ungeeigneten Strahlungsquellen teilweise zu Artefaktbildung führende Strahlung ausgeschlossen werden.

Diese Maßnahmen sind mit dem von uns eingesetzten Lichtprüfschrank Novasoltest^R realisierbar und bestehen in einer Begrenzung der Lichtemission auf Wellenlängen über 300 nm sowie Verwendung einer Lichtquelle mit tageslichtähnlicher spektraler Zusammensetzung.

Dieser Lichtprüfschrank eignet sich somit als schnelle, reproduzierbare Screeningmethode zur Photostabilitätsprüfung.

Um jedoch quantitative Aussagen aus solchen beschleunigten Haltbarkeitsprüfungen treffen zu können, müssen Beschleunigungsfaktoren* der Streßtestung gegenüber dem Sonnenlicht bzw. diffusen Tageslicht für jeden Wirkstoff bekannt sein.

Diese sind von Wirkstoff zu Wirkstoff verschieden und werden erheblich vom Abstand der Probenebene zur Lichtquelle beeinflusst.

Bei der Auswertung von Befunden aus Belichtungen im Sonnenlicht müssen außerdem die teilweise beträchtlichen tages- und jahreszeitlichen Schwankungen berücksichtigt werden.

Für unsere Versuchsanordnung im Novasoltest^R-Gerät wurde im Falle von Bromhexin-Augentropfen ein Beschleunigungsfaktor von etwa 0,85, für Nandrolon-Augentropfen einer von 0,7 bis 0,8 bestimmt.

Daraus kann geschlossen werden, daß die Zersetzungsraten bei Belichtung im von uns eingesetzten Lichtprüfschrank zwar etwas geringer sind, jedoch größenordnungsmäßig mit denen im direkten Sonnenlicht übereinstimmen.

Beschleunigte Photostabilitätsprüfung und Lichtempfindlichkeit im diffusen Tageslicht

Aus den vorliegenden Befunden geht hervor, daß bei Zubereitungen, die nach 12 Stunden Belichtung im Lichtprüfschrank in Weißglasampullen nahezu zersetzt sind, eine auch für die Anwendungspraxis bedeutende Lichtempfindlichkeit im diffusen Tageslicht vorliegt.

*Der Beschleunigungsfaktor ergibt sich aus dem Quotienten der Restgehalte nach Belichtung im Lichtprüfschrank bzw. direkten Sonnenlicht bei jeweils gleichlanger Belichtungsdauer.

Bei derartigen, lichtempfindlichen Augentropfenpräparaten wie Azidamphenicol-, Chloramphenicol-, Corticosteroid-, Nitrofurazon- und Pirenoxin-Augentropfen ist nach 6-wöchiger Aufbewahrung in naturbelassenen PE-Fläschchen mit einer signifikanten Gehaltsabnahme zu rechnen.

Zur Absicherung des Ausmaßes der Haltbarkeitsbeeinträchtigung sollte in diesen Fällen zusätzlich zur Stabilitätsprüfung im Lichtprüfschrank eine Lagerung im diffusen Licht im vorgesehenen Behältnis durchgeführt werden.

C. Experimenteller Teil

I. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmungen

1. Geräte und Materialien

HPLC-Analysensystem

Fa. Millipore-Waters, Eschborn, bestehend aus zwei Hochdruckpumpen M 6000 A, der Steuerungseinheit System Controller M 720, dem automatischen Probenaufgabesystem WISP 710 B, dem Integrator Data Module M 730, dem Diodenarray-Detektor M 990, dem Multiwellenlängendetektor M 490 sowie dem variablen Wellenlängendetektor UVIDEC-100-III, Fa. Jasco, Japan.

Ultraschallbad Sonorex AK 510; Fa. Bandelin, Berlin

Filtrationseinheit

Pyrex-Ganzglas-Filtrationsgerät; PTFE-Membranfilter 0,5 µm, Typ FH; Fa. Millipore, Bedford USA

Polycarbonat-Filtrationsgerät; Cellulosenitrat-Membranfilter 0,2 µm; Fa. Satorius, Göttingen

Stationäre Phasen

Kartuschensystem, Länge 10 cm, ID 4 mm, Nucleosil^R 100-C18 mit 3 µm-, 5 µm- und 7 µm-Material, Fa. Machery & Nagel, Düren

Hibar^R Leerrohr mit Muffe zur direkten Kopplung (Vorsäule)

Perisorb^R RP-18

Fa. Merck, Darmstadt

Mobile Phasen

Acetonitril LiChrosolv^R für die Chromatographie

Methanol LiChrosolv^R für die Chromatographie

Isopropanol LiChrosolv^R für die Chromatographie

n-Hexan LiChrosolv^R für die Chromatographie

ortho-Phosphorsäure p.a.

Dikaliumhydrogenphosphat, wasserfrei p.a.

Natriumdihydrogenphosphat · 2H₂O p.a.

Fa. Merck, Darmstadt

Heptansulfonsäure puriss.
Tetrabutylammoniumbromid p.a.
Triethylamin p.a.
Ammoniak 30% p.a.
Fa. Fluka, CH-Buchs

Dodecylsulfat-Natrium p.a., Fa. Sigma, St.Louis, USA

Arzneistoffe

Die in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe entsprachen jeweils den Qualitätsanforderungen des DAB 9 bzw. anderer Arzneibücher. Zahlreiche dieser Arzneistoffe verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der pharmazeutischen Hersteller.

2. Durchführung der Bestimmungen

Herstellung der Eluenten

Zur Herstellung der Fließmittel wurden die wäßrigen Phasen über Cellulosenitrat-Membranfilter (Porengröße 0,22µm), die organischen Phasen über PTFE-Filter (Porengröße 0,5µm) filtriert. Die fertigen Fließmittel wurden anschließend 15 Minuten im Ultraschallbad beschallt.

Quantitative Auswertung der Chromatogramme

Die quantitative Bestimmung der Arzneistoffe erfolgte nach der Methode des externen Standards durch je dreimalige Injektion von Standardlösungen sowie Mehrpunkteichung. Nach der Analyse von 10 Proben wurde durch eine erneute dreimalige Standardinjektion rekaliibriert. Die Auswertung der Meßsignale erfolgte über eine Peakflächenbestimmung durch den Integrator.

2.1 Bestimmung vorwiegend basischer Substanzen

Trennsystem 1

Chromatographische Parameter: siehe Tab.1

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 3,5

: 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser

Phosphorsäure ad pH 3,5

Heptansulfonsäure	: 10 mMol/l
Triethylamin	: 0,1%
Injektionsvolumen	: 10-30 μ l
Papiergeschwindigkeit	: 0,5 cm/min

Trennsystem 2

Chromatographische Parameter: s. Tab.2

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 6,7	: 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser Triethylamin ad pH 6,7
Injektionsvolumen	: 10-30 μ l
Papiergeschwindigkeit	: 0,5 cm/min

Chloramphenicol-Dexamethasonphosphat-Augentropfen

Chromatographische Parameter wie Trennsystem 2 mit folgenden Änderungen:

Pumpe A (Acetonitril mit 20% Wasser): 2%
Pumpe B (wie Trennsystem 2, pH ad 5,5): 98%
Fluß: 1,0 ml/min
Detektionswellenlänge: 254 nm
Injektionsvolumen: 10-30 μ l
Papiergeschwindigkeit: 0,5 cm/min

Chloramphenicol-Prednisolonphosphat-Augentropfen

Chromatographische Parameter wie Trennsystem 2 mit folgenden Änderungen:

Pumpe A (Acetonitril mit 20% Wasser): 10%
Pumpe B (wie Trennsystem 2, pH ad 2,5): 90%
Fluß: 1,0 ml/min
Detektionswellenlänge: 254 nm
Injektionsvolumen: 10-30 μ l
Papiergeschwindigkeit: 0,5 cm/min

Chloramphenicol-3-hemisuccinat-Augentropfen

Chromatographische Parameter wie Trennsystem 2 mit folgenden Änderungen:

Pumpe B (wie Trennsystem 2, pH ad 4,0): 100%

Fluß: 1,0 ml/min
Detektionswellenlänge: 242 nm
Injektionsvolumen: 10-30 µl
Papiergeschwindigkeit: 0,5 cm/min

2.2 Bestimmung von Wirkstoffen mit vorwiegend sauren Eigenschaften

Trennsystem 3

Chromatographische Parameter: s. Tab.3

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 6,5 : 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser
Phosphorsäure ad pH 6,5

Tetrabutylammoniumbromid : 10 mMol/l

Injektionsvolumen : 10-30 µl

Papiergeschwindigkeit : 0,5 cm/min

2.3 Bestimmung stark polarer Substanzen

Trennsystem 4

Chromatographische Parameter: s. Tab.4

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 2,5 : 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser
Phosphorsäure ad pH 2,5

Dodecylsulfat-Natrium : 10 mMol/l

Injektionsvolumen : 10-30 µl

Papiergeschwindigkeit : 0,5 cm/min

Trennsystem 5

Chromatographische Parameter: s. Tab.5

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 3,0 : 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser
Phosphorsäure ad pH 3,0

Heptansulfonsäure : 10 mMol/l

Injektionsvolumen : 10-30 µl

Papiergeschwindigkeit : 0,5 cm/min

2.4 Bestimmung von Corticosteroiden sowie weiteren lipophilen Substanzen

Trennsystem 6

Chromatographische Parameter: s. Tab.6

Fließmittel Pumpe B:

Phosphatpuffer pH 3,5 : 10 mMol KH_2PO_4 /l Wasser
Phosphorsäure ad pH 3,5

Injektionsvolumen : 10-30 μl

Papiergeschwindigkeit : 0,5 cm/min

2.5 Bestimmung weiterer Substanzen

Pilocarpin Normal-Phase Bestimmung

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 50-5, 5 μm , 10 cm Länge, ID 4,0

Mobile Phase: n-Hexan 75 Vol.-%

Isopropanol 22 Vol.-%

Ammoniumacetat 10mMol/l

Ammoniak 10% ad pH 6,5

Fluß: 1,5 ml/min

Detektionswellenlänge: 220 nm

Injektionsvolumen: 50 μl

Papiergeschwindigkeit: 0,5 cm/min

Sulfacetamid-Natrium

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-7, 7 μm , 10 cm Länge, ID 4,0

Mobile Phase: Wasser 95 Vol.-%

Methanol 5 Vol.-%

$\text{Na-H}_2\text{PO}_4$ 10mMol/l

Fluß: 1,0 ml/min

Detektionswellenlänge: 270 nm

Injektionsvolumen: 10 μl

Papiergeschwindigkeit: 0,5 cm/min

Prednisolonhemisuccinat/Chloramphenicol-hemisuccinat
Kombinationsaugentropfen

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-3, 3µm, 10 cm, ID 4,0

Mobile Phase: wie Trennsystem Nr.2

Gradient: Zeit	Fluß	%A	%B	Kurve
Start	1,0	0	100	*
10	1,0	30	70	07
12	1,3	30	70	01
15	1,0	0	100	01

Detektionswellenlänge: 242 nm

Injektionsvolumen: 25µl

Papiervorschub: 0,5cm/min

Tetracyclin-HCl, Oxytetracyclin-HCl

Stationäre Phase: KS-Nucleosil^R 100-5, 5µm, 10 cm, ID 4,0

Mobile Phase: Pumpe A: Wasser 50 Vol.-%

Acetonitril 50 Vol.-%

Pumpe B: Oxalsäure 0,2 Mol/l

Ammoniak 10% ad pH 2,0

Detektionswellenlänge: 400 nm

Injektionsvolumen: 25µl

Papiervorschub: 0,5cm/min

Trennung Tetracyclin/Epitetracyclin: Pumpe A: 12%
Pumpe B: 88%
Fluß: 1,0 ml/min

Trennung Tetracyclin/Anhydrotetracyclin: Pumpe A: 30%
Pumpe B: 70%
Fluß: 1,3 ml/min

Trennung Oxytetracyclin: Pumpe A: 6%
Pumpe B: 94%
Fluß: 1,0 ml/min

3. Berechnung von Kapazitätsfaktoren und relativer Retention

Der Kapazitätsfaktor k' und die relative Retention α werden zur Charakterisierung einer HPLC-Methode herangezogen.

Der k' -Wert bezeichnet das Verhältnis der Aufenthaltszeiten einer Substanz in der stationären und mobilen Phase und berechnet sich aus der Retentionszeit t der Substanz und der Totzeit t_0 der Trennsäule:

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

Die relative Retention α ist ein Maß für die Selektivität eines Trennsystems und berechnet sich aus dem Verhältnis der Kapazitätsfaktoren zweier aufgetrennter Substanzen:

$$\alpha = \frac{k_2'}{k_1'} \quad \text{für } k_2' > k_1'$$

Ein dabei erhaltener Wert von α kleiner 1,2 weist auf eine ungenügende Auftrennung zweier Substanzen hin.

II. Stabilität von Rezepturaugenarzneimitteln

1. Geräte und Materialien

Geräte

Tropfflasche aus ND-PE mit Titandioxid, weiß, 10 ml; Tropfer aus ND-PE, natur; Verschuß aus Polypropylen, strahlensterilisiert; Fa. carnaud kerplas, F-Offranville

Trockenschrank Typ 2771, Fa. Köttermann GmbH&Co, Uetze
Trockenschrank Typ B40; Fa. Memmert, Schwabach
Optex^R Einweg-Filterereinheit vom Typ millex für die Sterilfiltration ophthalmischer Lösungen, steril, 0,22µm; Fa. Wepa, Höhr-Grenzhausen

Destillationsgerät Muldestor, Fa. Wagner & Munz, München

Grund- und Hilfsstoffe

Die in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe entsprachen jeweils den Qualitätsanforderungen des DAB 9 bzw. anderer Arzneibücher. Zahlreiche dieser Wirkstoffe verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen von pharmazeutischen Herstellern.

Ascorbinsäure, Fa. Bayer Leverkusen

Borsäure, crist., Fa. Merck, Darmstadt

Dinatriummonohydrogenphosphat-12-hydrat, Fa. Merck, Darmstadt.

Kaliumhydroxychinolinsulfat, Fa. Synochem, Hamburg

Natriumchlorid, Fa. Merck, Darmstadt

Natriumdihydrogenphosphat-2-hydrat, Fa. Merck, Darmstadt

Natrium-EDTA, Fa. Merck, Darmstadt

Natriumpyrosulfit p.a., Fa. Fluka, CH-Buchs

Natriumtetraborat 10 H₂O, Fa. Merck, Darmstadt

Stickstoff, nachgereinigt; Fa. Linde AG, Höllriegelskreuth

Ethylmercuri-thiosalicylsäure-Na-Salz, mind. 97%; Fa. Serva,

Fa.Serva, Heidelberg

Phenylquecksilberborat, Fa. Zyma AG, München

2. Rezeptur und Herstellung

Hergestellte Rezepturen

In den folgenden Tabellen ist die Zusammensetzung der Augentropfen entsprechend der Codices bzw. Rezeptursammlungen wiedergegeben.

Name der Rezeptur	Wirkstoff(e)	Isotonisierende(r) Zusatz(e)	Konservierungsmittel
Atropinsulfat DAC	Atropinsulfat 0,2%	Borsäure 1,7%	Thiomersal 0,002%
Chloramphenicol DAC	Chloramphenicol 0,5%	Borsäure 1,5% Borax 0,3%	Phenylquecksilberborat 0,002%
Naphazolin DAC	Naphazolin 0,05%	Borax 0,02%	Thiomersal 0,002%
Neutrale Epinephrin DAC	Adrenalin 1,0%	Borsäure 1,2% * Borax 0,3%	Phenylquecksilberborat 0,002%
Physostigmin-salicylat NRF	Physostigmin-salicylat 0,2%	Borsäure 1,7%, Borax 0,02%, Na.disulf. 0,05	Thiomersal 0,002%
Pilocarpin DAC	Pilocarpin-HCl 1,0%	Natriumchlorid 0,6% Borax 0,02%	Thiomersal 0,002%
Tetracain DAC	Tetracain-HCl 0,5%	Borsäure 1,66%	Chlorhexidin-acetat 0,01%

* enthält zusätzlich Natriumdisulfit 0,3%
Kaliumhydroxychinolinsulfat

Tab. 60 Zusammensetzung der hergestellten Rezepturen des NRF/DAC

Name der Rezeptur	Wirkstoff(e)	Isotonisierende(r) Zusatz(e)	Konservierungsmittel
Atropinsulfat AB.DDR	Atropinsulfat 1,0%	Natriumchlorid 0,78%	Thiomersal 0,002%
Neostigmin AB.DDR	Neostigmin-sulfat 1,0%	Natriumchlorid 0,69%	Thiomersal 0,002%
Paraoxon AB.DDR	Paraoxon Verreibung 1,0%	Verreibung ergibt isotone Lösung	Thiomersal 0,002%
Physostigmin AB.DDR	Physostigmin-salicylat 0,5%	Natriumchlorid 0,82%	Thiomersal 0,002%
Scopolamin AB.DDR	Scopolamin-HBr 0,3%	Natriumchlorid 0,86%	Thiomersal 0,002%

Tab. 61 Zusammensetzung der hergestellten Augentropfen des 2. AB-DDR

Rezeptur	Wirkstoffe	Weitere Bestandteile	Kons.-mittel
1	Adrenalin-tartrat 2,0% Adrenalon-HCl 0,5%	Borsäure 0,75%, Natrium-EDTA 0,1%, Natriumdisulfit 0,1%	Phen 0,004%
2	Adrenalin-tartrat 0,1% Zinksulfat 0,25%	Borsäure 1,5%, Natriumdisulfit 0,1%	Phen 0,004%
3	Adrenalin-tartrat 1,82%	Ascorbinsäure 0,2%, Borax 2,95%, Natriumdisulfit 0,3%	Phen 0,004%
4	Antazolin-HCl 0,5% Naphazolin-nitr. 0,025%	Borsäure 2,0%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
5	Chloramphenicol 0,25%	Borsäure 1,5%, Borax 0,3%	Phen 0,004%
6	Dexamethasonphosphat 0,143%	Borsäure 1,6%, Borax 0,5%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
7	Dexamethasonph. 0,0715% Chloramphenicol 0,25% Polymyxin-B-sulfat 0,1	Citronensäure-1-hydrat 0,045%, Natriumcitratdihydrat 3,0%, Natrium-EDTA 0,1%	Phen 0,004%
8	Dexamethasonph. 0,143% Neomycinsulfat 0,5%	Natriumdihydrogenphosphatdihydrat 0,27% Dinatriumhydrogenph. 4,0%, Na-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
9	Indometacin 0,1%	N-Methylglucosamin 0,1%	Phen 0,004%
10	Lidocain-HCl 4,0%	Borax 0,25%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
11	Nitrofurazon 0,015%	Natriumchlorid 0,9%	Phen 0,004%
12	Oxybuprocain-HCl 0,4%	Borsäure 2,0%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
13	Paraoxon-Verreibung (1,66%) 0,99%	Verreibung ergibt isotone Lösung	Benz 0,01%
14	Phenylephrin 5,0%	Borax 0,188%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
15	Phenylephrin 10,0%	Borax 0,325%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
16	Physostigminsulfat 0,4%	Borsäure 2,0%, Natriumdisulfit 0,1% Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
17	Prednisolonphosphat 0,5%	Borsäure 1,2%, Borax 1,0%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
18	Prednisolonphosph. 0,5% Chloramphenicol 0,5%	Borsäure 1,5%, Borax 0,3%, Natrium-EDTA 0,1%	Phen 0,004%
19	Prednisolonphosph. 0,5% Neomycinsulfat 0,5%	Borsäure 1,0%, Borax 1,25% Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
20	Tetracain-HCl 0,5%	Borsäure 2,0%, Natrium-EDTA 0,1%	Benz 0,01%
21	Tetracyclin-HCl 0,5%	Natriumchlorid 0,7%, Borax 0,5%	--

Tab. 62 Zusammensetzung der hergestellten Rezepturen der FNA
Benz = Benzalkoniumchlorid
Phen = Phenylquecksilberborat

1. Oculoguttae adrenalini et adrenaloni
2. Oculogittae adrenalini et zinci sulfatis 0,5%
3. Oculoguttae adrenalini neutrales 1%
4. Oculoguttae antazolini et naphazolini

5. Oculoguttae chloramphenicolii 0,25%
6. Oculoguttae dexamethasoni 0,1%
7. Oculoguttae dexamethasoni et chloramphenicolii et polymyxini
8. Oculoguttae dexamethasoni et neomycini
9. Oculoguttae indometacini 0,1%
10. Oculoguttae lidocaini 4%
11. Oculoguttae nitrofurali 0,015%
12. Oculoguttae oxabuprocaini 0,4%
13. Oculoguttae paraoxoni
14. Oculoguttae phenylephrini 5%
15. Oculoguttae phenylephrini 10%
16. Oculoguttae physostigmini 0,4%
17. Oculoguttae prednisoloni 0,5%
18. Oculoguttae prednisoloni et chloramphenicolii
19. Oculoguttae prednisoloni et neomycini
20. Oculoguttae tetracaini 0,5%
21. Oculoguttae tetracyclini 0,5%

Herstellung der Rezepturen

Die Augentropfen wurden nach der jeweiligen Herstellungsvorschrift angefertigt. In allen Fällen erfolgte eine Sterilfiltration mit Optex^R-Einmalfiltern. Falls nichts anderes angegeben, wurden als Behältnisse strahlensterilisierte Carnaud-Augentropfenflaschen eingesetzt, um genügende Dichtigkeit zu gewährleisten.

Im Falle der Neutralen Epinephrin-Augentropfen DAC wurde eine Stickstoffbegasung vorgenommen.

Von jeder Rezeptur wurden jeweils 2 Chargen hergestellt.

Durchführung der Versuche

Die hergestellten Rezepturen wurden in der Regel bei 25°C im Klimaprüfschrank, teilweise im Klimaraum bei 20°C sowie im Kühlschrank bei 4°C eingelagert.

Nach Bestimmung des Anfangsgehaltes wurden nach festgelegten Zeitabständen weitere Gehaltsbestimmungen durchgeführt.

Bestimmung des Wirkstoffgehaltes

Die Gehaltsbestimmung erfolgte mittels hochdruckflüssigkeitschromatographischer Analysenmethoden.

Dazu wurden von jedem Augentropfenpräparat 3 Muster mit jeweils 3 Einzelbestimmungen überprüft.

Durchführung: siehe Kapitel C.I

Angaben zur Lichtempfindlichkeit zu den Tabellen 7-9

Bezeichnung in der Tabelle		Restgehalt nach 24h Belichtung im Lichtprüfschrank Novasoltest ^R
keine	Lichtempfindlichkeit	unverändert
geringe	Lichtempfindlichkeit	90 - 100%
mittlere	Lichtempfindlichkeit	25 - 90%
hohe	Lichtempfindlichkeit	< 25%

III. Vergleichende Untersuchung der Sicherheit von offenen Verfalldaten bei Fertigarzneimitteln

1. Bestimmung des Wirkstoffgehaltes von Augentropfen-Fertigarzneimitteln

Geräte und Materialien

Destillationsgerät Muldestor; Fa. Wagner&Munz, München
Socorex Mikropipette 200-1000µl, Fa. Socorex, CH-Renens
Pipettenspitzen, gelb und blau, Fa. Bender, München
pH-Meter, Typ E 632, mit kombinierter Mikro-pH-Glaselektrode mit Diaphragma Typ Z für kleine Probenvolumina; Fa. Methrom, Filderstedt
HPLC-Probengläser 3 ml mit Verschlußkappe, Fa. Waters, Eschborn
Trockenschrank Köttermann 2771, Fa. Köttermann GmbH&Co, Uetze

Durchführung der Versuche

Die Augentropfen-Fertigarzneimittel wurden sofort nach Erhalt bei 20°C im Klimaraum aufrecht stehend gelagert.

Bei einigen Präparaten wurden zusätzlich zu der einmaligen Gehaltsbestimmung weitere Bestimmungen nach festgelegten Einlagerungszeiträumen vorgenommen.

Der pH-Wert wurde bei den Augentropfen direkt in der Zubereitung bestimmt, da die gewählte Mikroglaselektrode ein direktes Messen ermöglichte.

Von jeder Charge wurden 2 Muster untersucht. Diese wurden jeweils nach Durchführung der Untersuchungen verworfen.

Stabilitätsspezifische Bestimmung des Gehaltes

Die Augentropfen wurden direkt im HPLC-Probenglas je nach Ausgangskonzentration 0,1 zu 1ml beziehungsweise 0,1 zu 2ml verdünnt.

HPLC-Bestimmung: siehe C.I

2. Ermittlung von Einflußfaktoren auf die Stabilität von Chloramphenicol-Augentropfen

Geräte und Materialien

Optex^R - Einweg-Filterereinheit vom Typ Millex für die Sterilfiltration ophthalmischer Lösungen, steril, 0,22µm; Fa. Wepa, Höhr-Grenzhausen

ND-Polyethylen-Vollkunststoff-Augentropfenbehältnisse, 10 ml, weiß, strahlensterilisiert, Fa. carnaud cerplas, F-Offranville

Trockenschrank TV 30u; Fa. Memmert, Schwabach
weitere Geräte siehe C.III.1

Arznei- und Hilfsstoffe

Die eingesetzten Stoffe hatten Arzneibuchqualität oder entsprachen den Herstellerspezifikationen.

Borsäure

Natriumtetraborat

Natriumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat-2-hydrat

Dinatriummonohydrogenphosphat, wasserfrei

Natronlauge 1N

Salzsäure 1N

Natrium-EDTA

Propylenglykol

Glycerol

Fa. Merck, Darmstadt

Hydroxypropylmethylcellulose 6000, Fa. Hoechst, Frankfurt

Methylcellulose 400, Fa. Hoechst Frankfurt

Polyvinylpyrrolidon, Fa. BASF, Ludwigshafen

Polyvinylalkohol Mowiol 40/88, Fa. Hoechst, Frankfurt

Zusammensetzung der Rezepturen

Chloramphenicol: siehe B.III Tab.18

Phosphatpuffer pH 7,2: Na-dihydrogenphosphat-dihydrat 0,14%
Di-Na-monohydrogenphosphat 0,33%

Phosphatpuffer pH 4,9: Na-dihydrogenphosphat-dihydrat 0,6%

Herstellung der Augentropfen

Die jeweils angegebenen Mengen Wirk- und Hilfsstoffe wurden in einem größeren Anteil des Wassers für Injektionszwecke gelöst. Nach Zugabe der Konservierungsmittel wurde der pH-Wert erforderlichenfalls eingestellt. Nach Ergänzen mit Wasser für Injektionszwecke auf das vorgeschriebene Endgewicht wurden die Lösungen unter aseptischen Bedingungen durch Optex^R-Sterilfilter in die vorsterilisierten Endbehälter gefüllt.

Durchführung der Versuche

Die hergestellten Rezepturen wurden bei 25°C im Trockenschrank aufbewahrt. Nach bestimmten Zeitabständen erfolgte eine hochdruckflüssigkeitschromatographische Gehaltsbestimmung.

Die Untersuchungen wurden mit jeweils 2 Chargen jeder Rezeptur durchgeführt.

IV. Untersuchungen zur Frage der Haltbarkeit von Augentropfen während der Anwendung

1. Geräte und Materialien

Optex^R-Einweg-Filtereinheit vom Typ Millex für die Sterilfiltration ophthalmischer Lösungen, steril, 0,22µm; Fa. Wepa, Höhr-Grenzhausen

Augentropfenbehältnisse

Aponorm II-Augentropfengläser (seit 1.1.1988 R & G Spezialaugentropfenflasche)

DIN 18, braun, rund, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Aponorm II -Tropfaggregat DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe rot, gespritzt, aus Polypropylen, Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Gummiteil aus Silikonkautschuk, transparent
- Überkappe, weiß, gespritzt, aus Polypropylen, Typ 9200 HX der Fa. BASF

Fa. Remy & Geiser KG, Anhausen

Aponorm neu, (Artikel 0850), bestehend aus:

- Rollrandflasche braun, hydrolytische Klasse I, 10 ml
 - Gummiteil aus Brombutylkautschuk
 - Kappen mit Sicherungsring, weiß, aus Polypropylen
- Fa. Pharma Elastomere & Co. KG, Simmerath

Raku Tropfflasche aus ND-PE Lupolen 1810 E Fa. BASF, natur, 10ml mit Tropfer aus ND-PE Lupolen 1810 H Fa. BASF und Verschluß ND-PE Stamylin HD 7031 Fa. DSM Deutschland GmbH & Co. Fa. Raku GmbH, Verpackungswerke, Rastatt

Carnaud-Tropfflasche aus ND-PE mit Titandioxid, weiß, 10 ml; Tropfer aus ND-PE, natur; Verschluß aus Polypropylen, strahlensterilisiert

Fa. carnaud kerplas, F-Offranville

Geräte

Destillationsgerät, Muldestor; Fa. Wagner & Munz, München
Socorex Micropipette, 200 - 1000 μ l, Fa. Socorex, CH-Renens
Trockenschrank Köttermann 2771, Fa. Köttermann GmbH&Co, Uetze

Grund- und Hilfsstoffe

siehe C.II

2. Durchführung der Anbruchsversuche

Herstellung der Rezepturen

siehe C.II

Bei Rezeptur-Augentropfen wurden, falls nichts anderes angegeben, ND-PE-Behältnisse der Fa. carnaud kerplas verwendet.

Durchführung der Versuche

Die hergestellten Rezepturen und die vorhandenen Fertigarzneimittel wurden bei 25°C im Klimaprüfschrank gelagert. In einigen Fällen wurden davon abweichend zusätzliche Einlagerungen bei 20°C und 4°C vorgenommen.

Falls nichts anderes angegeben, wurden 3x täglich 2 Tropfen in senkrechter Stellung abgetropft. Einige Zubereitungen wurden lediglich im diffusen Tageslicht bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Nach Bestimmung eines Anfangsgehaltes wurde nach bestimmten Zeitabständen eine Gehaltsbestimmung durchgeführt.

Gehaltsbestimmung der Augentropfen

siehe C.I

Es wurden jeweils 3-fach-Bestimmungen durchgeführt.

V. Beeinflussung der Arzneimittelsicherheit von Augentropfen durch das Packmittel

1. Einfluß des Primärpackmittels auf das mittlere Tropfengewicht von Augentropfen

Geräte und Materialien

Retro-Augentropfengläser, braun, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Retro-Augentropfenverschluß DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe Nr. 1801, weiß gespritzt, aus Polypropylen, Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Gummiteil aus Silikonkautschuk
- Verschlußhütchen, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Retro-Augentropfengläser, braun, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Retro-Augentropfenverschluß DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe Nr. 1801, weiß gespritzt, aus Polypropylen Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Gummiteil blau, aus Chlorbutylkautschuk
- Verschlußhütchen, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Zentrop-Normaltropfgläser, braun, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Zentrop-Normaltropfverschluß DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe Nr. 1801, weiß gespritzt, aus Polypropylen Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Tülle weiß, aus Hochdruckpolyethylen
- Verschlußhütchen, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Zentrop-Augentropfengläser, braun, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Zentrop-Augentropfenverschluß DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe Nr. 1801, weiß gespritzt, aus Polypropylen Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Gummiteil rot, aus Naturkautschuk, mit Kugeltropferkanüle
- Verschlußhütchen, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Zentrop-Augentropfengläser, braun, 10ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Zentrop-Augentropfenverschluß DIN 18, bestehend aus:

- Lochkappe Nr. 1801, weiß gespritzt, aus Polypropylen
Typ 1100 LX der Fa. BASF
- Gummiteil rot-braun, aus Chlorbutylkautschuk, mit Kugeltropferkanüle
- Verschlußhütchen, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Aponorm II-Augentropfengläser (ab 1.1.88 "Spezialaugentropfenflasche R&G") DIN 18, braun, rund, 10 ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Tropfermontur komplett, bestehend aus:

- Lochkappe, rot, gespritzt, aus Polypropylen
- Gummiteil transparent, aus Silikonkautschuk
- Überkappe, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Aponorm II-Augentropfengläser DIN 18, braun, rund, 10 ml, Glas der hydrolytischen Klasse I mit Tropfermontur komplett, bestehend aus:

- Lochkappe, rot, gespritzt, aus Polypropylen
- Gummiteil blau oder rot-braun, aus Chlorbutylkautschuk
- Überkappe, weiß gespritzt, aus Polypropylen

Fa. Remy & Geiser KG, Anhausen

Stella Flaschenpipetten-Serie bestehend aus:

- Rollrandflasche braun, hydrolytische Klasse I, 10 ml
- Pipetten natur aus Polypropylen
oder Polyethylen
- Kappen mit anhängenden Sicherungsring/weiß aus Polypropylen

Fa. Stella KG Werner Deussen, Eltville

Raku Tropfflasche aus ND-PE Lupolen 1810 E Fa. BASF, natur, 10 ml mit Tropfer aus ND-PE Lupolen 1810 H Fa. BASF und Verschluß Stamylen HD 7031 Fa. DSM Deutschland

Fa. Raku GmbH, Verpackungswerke, Rastatt

carnaud-Tropfflasche aus ND-PE, weiß mit 3% Titandioxid, 10 ml mit Tropfer aus ND-Polyethylen und Verschluß Polypropylen

Fa. carnaud kerplas, F-Offranville

Sano-Tropfer (Typ 3840), bestehend aus Braunglas der hydrolytischen Klasse I, rund, Rollrand, 10 ml; Gummiteil blau, Chlorbutylkautschuk; Verschlußkappe aus Polypropylen
Fa. Pharma Gummi, Eschweiler

Aponorm Augentropfensysteme (Modell 1988, Art. 0850), bestehend aus Braunglas der hydrolytischen Klasse I, rund, Rollrand, 10 ml; Gummiteil blau, Brombutylkautschuk; Verschlußkappe weiß aus Polypropylen
Fa. Elastomere & Co. KG., Simmerath

Durchführung der Versuche

Die Augentropfenbehältnisse wurden mit physiologischer Kochsalzlösung befüllt. In senkrechter Tropfstellung der Flasche wurden 50 Tropfen abgetropft und jeder Tropfen analytisch gewogen. Das Abtropfen wurde mit dem Ziel möglichst einheitlicher Tropfengrößen durchgeführt.

In gleicher Weise wurden auch die Tropfengrößen der Betabloker-Augentropfen (Fertigarzneimittel) bestimmt.

2. Einfluß des Packmaterials auf die Wirkstoff-Sorption während der Anwendung am Beispiel von Paraoxon-Augentropfen 2.AB-DDR

Geräte und Materialien

Analysenwaage, Typ 2442, Fa. Satorius Göttingen
Trockenschrank, Typ B 40, Fa. Memmert, Schwabach
weitere Geräte siehe C.V.1

Grund- und Hilfsstoffe

Minactol^R-Verreibung mit 1,66% Paraoxon, Fa. Bayer, Leverkusen
weitere Stoffe siehe C.II

Herstellung der Augentropfen

Die Augentropfen wurden nach der Herstellungsvorschrift des 2.AB-DDR hergestellt. Eine Sterilfiltration wurde nicht vorge-

nommen. Die Augentropfen-Lösung wurde in die entsprechenden Behältnisse abgefüllt.

Durchführung der Versuche

Die verschiedenen Augentropfen-Behältnisse mit Paraoxonlösung wurden bei 25°C im Klimaprüfschrank aufbewahrt. Von jedem Behältnis wurden 3 mal täglich 2 Tropfen Augentropfenlösung abgetropft. Gehaltsbestimmungen wurden ohne Verdünnungsschritt durch Direktinjektion nach 2, 4 und 6 Wochen Anwendungsdauer durchgeführt.

Von jeder Charge wurden 3 Muster eingelagert.

Bestimmung des Wirkstoffgehaltes

Die Bestimmung erfolgte mittels HPLC, s. C.I

3. Untersuchungen zum Leckageproblem bei Augentropfen-Behältnissen

Geräte und Materialien

siehe C.V.1

Grund- und Hilfsstoffe

siehe C.II

Durchführung der Versuche

Die Augentropfen-Fertigarzneimittel wurden bei 20°C, 25°C, 30°C und 40°C im Klimaprüfschrank bzw. Klimaraum eingelagert.

Die relative Feuchte betrug:

Klimaraum	20°C:	26,6%
Prüfschrank	25°C:	21,5%
Prüfschrank	30°C:	14,7%
Prüfschrank	40°C:	10,9%

Nach bestimmten Zeitabständen wurde auf der Analysenwaage das Flaschengewicht bestimmt. Es wurden jeweils Parallelbestimmungen durchgeführt.

Zur Überprüfung der Gehaltsveränderungen während der Anwendung infolge Dichtigkeitsproblemen wurden die zu prüfenden Muster bei 25°C gelagert. Die Herstellung der Rezeptur-Augentropfen erfolgte entsprechend den Herstellungsvorschriften (Herstellung siehe C.II). Aus jeder Flasche wurden 3 mal täglich 3 Tropfen abgetropft. Nach 2, 4 und 6 Wochen wurden Gehaltsbestimmungen durchgeführt. Es wurden jeweils Parallelbestimmungen vorgenommen.

Bestimmung des Wirkstoffgehaltes

Die Gehaltsbestimmungen wurden mittels HPLC durchgeführt.
siehe C.I

VI. Untersuchungen zur Photoinstabilität von Augentropfen
in Abhängigkeit vom eingesetzten Packmittel

1. Photoinstabilität von Augentropfen im Lichtprüfschrank

Geräte und Materialien

Novasoltest^R Beleuchtungsgerät der Fa. Heraeus, Hanau:

- Ultratest^R Metallhalogenidstrahler 400 W
- Beleuchtungsstärke: 60 klx
- Suprax^R Filter, untere Bestrahlungsgrenze 300nm
- Lampenalterung: Die Strahlerdauer beträgt 1500 Stunden;
innerhalb dieser Zeit verringert sich die
Bestrahlungsstärke um weniger als 10%
- maxim. Prüfguttemperatur: 30°C
- Abstand Lichtquelle/Probenebene: 90 cm
- Einbrennzeit: 30 min.

Destillationsgerät Muldestor, Fa. Wagner&Munz, München

Socorex-Mikropipette 200-1000µl, Fa. Socorex, CH-Renens

Weißglasampullen 10 ml; Fa. Oson-Glaswarenfabrik & Export,
Volkach-Main

Aponorm II-Augentropfen Gläser DIN 18, braun, rund, 10 ml, Glas
der hydrolytischen Klasse I mit Schraubverschluß; Fa. Wepa,
Höhr-Grenzhausen

Raku Tropfflasche aus ND-PE Lupolen 1810 E Fa. BASF, natur, 10
ml mit Tropfer aus ND-PE Lupolen 1810 H Fa. BASF und Verschluß
Stamylan HD 7031 Fa. DSM Deutschland GmbH & Co.; Fa. Raku
GmbH, Verpackungswerke, Rastatt

Carnaud Tropfflasche aus ND-PE mit 3% Titandioxid, 10 ml, mit
Tropfer aus ND-PE und Verschluß aus Polypropylen; Fa. carnaud
kerplas, F-Offranville

Uvikon 810, Spektrophotometer
Anacomp 220, Computer
Plotter 800
Fa. Kontron electronics, Eching

Quarzglasküvetten (Schichtdicke 1cm) der Fa. Helma GmbH&Co,
Mühlheim

Grund- und Hilfsstoffe

Die in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe entsprechen jeweils den Qualitätsanforderungen des DAB 9 bzw. anderer Arzneibücher.

Zahlreiche dieser Wirkstoffe verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen von pharmazeutischen Herstellern.

Folgende Rezepturaugenarzneimittel wurden untersucht:
Herstellung siehe C.II, eine Sterilfiltration wurde nicht vorgenommen

Oculoguttae chloramphenicoli 0,25% FNA
Oculoguttae dexamethasoni 0,1% FNA
Oculoguttae naphazolini 0,025% FNA
Oculoguttae nitrofurazoli 0,015% FNA
Oculoguttae oxybuprocaini 0,4% FNA
Oculoguttae phenylephrini 0,125% FNA
Oculoguttae prednisoloni 0,1% FNA
Oculoguttae sulfacetamidi 10% FNA

Oculoguttae atropini 0,2% NRF
Oculoguttae physostigmini 0,2% NRF
Oculoguttae chloramphenicoli 0,5% DAC
Oculoguttae tetracaini 0,5% NRF
Oculoguttae pilocarpini 1% NRF

Zusammensetzung der Chloramphenicol Augentropfen 0,25% FNA,
pH 4,8 (alte Rezeptur):

Chloramphenicol	0,25
Borsäure	1,5
Phenylquecksilberborat	0,002
Wasser für Injektionszwecke ad 100,0	

Durchführung der Belichtungsversuche

Die zu prüfenden Rezeptur- bzw. Fertigaugenarzneimittel wurden in den jeweiligen Behältnissen aufrecht stehend im Lichtprüfschrank bestrahlt. Die Belichtung wurde im Zentrum der Probenebene vorgenommen. Der Abstand der Probenebene zur Lichtquelle wurde mit 90 cm konstant gehalten. Um die Schichtdicke der Lösungen nicht zu verändern, wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt zwei Muster zur Gehaltsbestimmung entnommen (Parallelbestimmung).

Die Muster wurden nach 1,3,6,12 und 24 Stunden Belichtungsdauer entnommen.

Um thermische Einflüsse auf die Zersetzung zu überprüfen und bei der Auswertung auszuschließen, wurden in Aluminiumfolie verpackte Muster zusätzlich mitbestrahlt. Derartige Einflüsse konnten jedoch nicht festgestellt werden.

Gehaltsbestimmung der belichteten Muster

Die Bestimmung erfolgte mit HPLC, siehe C.I

UV-spektroskopische Untersuchungen

Nach 1,3,6,12 und 24 Stunden Belichtungsdauer wurden nach geeigneten Verdünnungsschritten der Proben UV-Spektren aufgenommen.

2. Photoinstabilität von besonders lichtempfindlichen Augentropfen im Tageslicht

2.1 Geräte und Materialien, Grund- und Hilfsstoffe

siehe C.VI.1

2.2 Durchführung der Belichtungsversuche

Photoinstabilität im diffusen Tageslicht

Die Muster wurden aufrecht stehend bei Raumtemperatur im diffusen Tageslicht 6 Wochen lang aufbewahrt. Nach 3 und 6 Wochen Aufbewahrungsdauer wurden Muster für die Gehaltsbestimmung entnommen. Die Untersuchungen erfolgten als Parallelbestimmung.

Photoinstabilität im tageszeitlich schwankenden Sonnenlicht

Die Muster wurden hinter dem Fenster in einem südseitig liegenden Raum bei Raumtemperatur aufrecht stehend aufbewahrt. Die Aufbewahrungsdauer betrug 3 bzw. 6 Wochen. Die Versuche wurden in den Monaten April bis Mai bei tageszeitlich wechselnden Lichtverhältnissen vorgenommen.

Zu Ermittlung von Belastungsfaktoren wurden einige Augentropfen in den jeweiligen Packmitteln bei wolkenlosem Himmel zwischen 10 und 16 Uhr im August direkt im Sonnenlicht gelagert. Der Belastungsfaktor wurde dabei aus dem Quotienten der Restgehalte im Lichtprüfgerät und Sonnenlicht bestimmt.

2.3 Bestimmung des Gehaltes

Die Gehaltsbestimmung erfolgte mit HPLC, siehe C.I

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der chemischen und physikalischen Instabilität und weiterer Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Augentropfen, da in diesem Bereich erhebliche Verunsicherungen bestehen.

Dazu wurden 56 Augenarzneistoffe in 95 Fertigaugentropfen verschiedener Herstellungschargen und 35 nach Formularen hergestellte Augentropfen in die Untersuchungen einbezogen.

Zur Ermittlung von Einflußfaktoren, welche die Stabilität von Augentropfen während einer Anwendung durch den Patienten beeinträchtigen, sowie zur Auffindung nach Anbruch instabiler Augentropfenpräparate wurden verschiedene wäßrige Augenarzneimittel (65 Fertigarzneimittel und 10 Rezeptur-Augentropfen) unter simulierten Anwendungsbedingungen und im Rahmen der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist des Arzneibuchs überprüft.

Aus den Untersuchungsbefunden konnten Aussagen über die Notwendigkeit und Berechtigung von Aufbrauchsfristen getroffen werden.

Um Haltbarkeitsdaten von Rezeptur- bzw. Defekture-Augentropfen zu erstellen und bereits vorliegende Angaben der Arzneibücher bzw. Formulare zu überprüfen, wurde die Lagerstabilität dieser Zubereitungen über einen Zeitraum von 6-12 Monaten verfolgt. Dabei konnte eine außerordentliche Temperaturempfindlichkeit für instabile Rezepturzubereitungen nachgewiesen werden.

In diesem Zusammenhang wurde vergleichend die Stabilität von Augentropfen-Fertigarzneimitteln nach längerer Lagerdauer in die Untersuchungen einbezogen und der ermittelte Wirkstoffgehalt den Verfallsangaben der Hersteller gegenübergestellt. Aus diesen Befunden konnten Aussagen zur Sicherheit offener Verfalldaten getroffen werden. Ferner wurden für 42% der untersuchten Präparate Stabilitätszuschläge nachgewiesen.

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit Packmittelein-

flüssen auf die pharmazeutische Qualität von Augentropfen. Dabei konnte eine Beeinträchtigung der Arzneimittelsicherheit durch Sorptionsvorgänge und Dichtigkeitsprobleme in Abhängigkeit vom eingesetzten Augentropfenbehältnis aufgezeigt werden.

Um diese Sachverhalte aufzuklären, wurden für 56 Augenarzneistoffe stabilitätsspezifische HPLC-Verfahren entwickelt. Dabei konnte eine Bestimmung mit möglichst wenigen, neuartigen HPLC-Trennverfahren erreicht werden.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Es gelang die Entwicklung von 6 HPLC-Trennverfahren, mit denen 56 Augenarzneistoffe überwiegend in weniger als 5 Minuten Gesamtanalysenzeit stabilitätsspezifisch bestimmt werden können. Damit konnten u.a. bereits bestehende Verfahren bezüglich Analysenzeit und Peakschärfe verbessert werden.

Zur Analyse von Antibiotika vom Chloramphenicol-Typ, Lokalanästhetika, Corticosteroiden und anderen lipophilen Verbindungen war die Reversed-Phase-Chromatographie mit Octadecylsilan-Säulen als stationäre Phase einsetzbar. Die Ionenpaarchromatographie mit Heptansulfonsäure bzw. Dodecylsulfat als Ionenpaarreagenzien und einer Octadecylsilan-Säule als stationäre Phase konnte zur Bestimmung basischer Augenarzneistoffe wie Betarezeptor-Antagonisten, Parasympathikus-beeinflussende Substanzen, Imidazoline, Virustatika und Adrenalin-Derivate herangezogen werden. Als geeignet für die Bestimmung saurer bzw. anionischer Arzneistoffe wie Indometacin, Cromoglicinsäure, Nandrolonsulfat oder Pirenoxin-Natrium erwies sich die Ionenpaarchromatographie mit Tetrabutylammoniumbromid als Zusatz.

2. Zur Simultanbestimmung aller Inhaltsstoffe von Prednisolon-/Chloramphenicol-hemisuccinat Augentropfen neben deren Abbauprodukten innerhalb 15 Minuten Gesamtanalysenzeit wurde eine Gradientenelution entwickelt. Mittels Diodenarray-Detektion konnten die Peaks aufgrund

ihrer UV-Spektren der Chloramphenicol- bzw. Prednisolon-Gruppe zugeordnet werden.

3. Bei 33 nach Formularen bzw. Arzneibüchern hergestellten Augentropfen wurden Haltbarkeitsdaten ermittelt und bereits bestehende Angaben überprüft.

Für verschiedene der untersuchten Rezeptur-Augentropfen sind die Angaben der Formulare bzw. Arzneibücher zur Haltbarkeit nicht zutreffend und müssen geändert werden. Bei stabilen Augentropfen lassen die vorliegenden Befunde überwiegend eine Verlängerung der angegebenen Haltbarkeitsfristen zu. Für Chloramphenicol-, Indometacin-, Neutrale Epinephrin-, Paraoxon- und Tetracyclin-Augentropfen besteht dagegen eine außerordentliche Temperaturempfindlichkeit. Eine Verkürzung der angegebenen Haltbarkeitsfristen ist dabei in aller Regel notwendig.

4. Die Überprüfung des Gehalts von handelsüblichen Augentropfen (32 Wirkstoffe in 84 Präparaten) ergab, daß die pharmazeutische Qualität dieser Zubereitungen in den letzten Jahren deutlich verbessert wurde.

Diese überwiegend gute Stabilität kann auf die häufig nahe dem jeweiligen Stabilitätsoptimum liegenden pH-Werte der Präparate zurückgeführt werden.

In Abhängigkeit von den Wirkstoffen wurden jedoch deutliche Unterschiede der Qualität festgestellt.

- Für Antibiotika-, Betablocker-, Corticosteroid-, Imidazolin-, Lokalanästhetika-, Mydriatika- und Sulfonamid-Augentropfen konnte eine einwandfreie Stabilität mit Restgehalten von über 95% nachgewiesen werden.

- Adrenalin-, Dexamethasonsulfobenzoat-, Dipivefrin-, Proxymetacain-, Thiamin-, und Trifluorthymidin-Augentropfen weisen zum Verfallszeitpunkt Haltbarkeitsreserven von 1 bis 5% auf. Dabei konnte eine Übereinstimmung zwischen Restgehalt und Verfallsangaben nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse lassen die Angabe eines Verfalldatums für derartige Zubereitungen als empfehlenswert erscheinen.

- Bei Chloramphenicol-, Chloramphenicol-hemisuccinat- und

Prednisolonehemisuccinat-Augentropfen konnten Mindergehalte von bis zu 40% beobachtet werden, obwohl der Zeitpunkt des Verfalls jeweils nicht erreicht war. Eine Überarbeitung dieser Rezepturen ist erforderlich.

5. Bei 42% der untersuchten Muster wurden Restgehalte von über 100% aufgefunden.

Stabilitätszuschläge von 5 bis 15% konnten für etwa 20% der untersuchten Präparate, insbesondere für Adrenalin-, Chloramphenicol-, Pirenoxin-, Rifamycin-, und Trifluorthymidin-Augentropfen nachgewiesen werden. Einen Stabilitätszuschlag von 30% wiesen Muster von Oxytetracyclin-Augentropfen auf.

6. An 14 Chargen selbst hergestellter Chloramphenicol-Augentropfen konnte gezeigt werden, daß im Gegensatz zu Literaturangaben optimale Stabilität in einem pH-Bereich von 6,5 - 7,2 besteht.

Bei Raumtemperatur sind die stabilsten Lösungen 4 Monate haltbar. Eine Pufferung mit Phosphatpuffern sollte vermieden werden, da dafür ein stabilitätsmindernder Einfluß durch allgemeine Säure-Base-Katalyse nachzuweisen ist. Durch hydrophile, nichtwäßrige Lösungsmittel sowie viskositätserhöhende Substanzen wird lediglich eine geringe Verbesserung der Stabilität erzielt.

7. Die Untersuchungen zur Aufbrauchsstabilität von Augentropfenpräparaten (12 Wirkstoffe in 65 Fertigarzneimitteln und 12 Rezepturaugentropfen) unter simulierten Gebrauchsbedingungen und im Rahmen der 6-wöchigen Aufbrauchsfrist des Arzneibuchs lassen bei dem überwiegenden Teil der am Markt befindlichen Präparate sowie bei Rezepturaugentropfen keine anwendungsbedingten chemischen und physikalischen Stabilitätsprobleme erkennen.

Diese experimentellen Befunde stellen unter Beweis, daß Aufbrauchsfristen aus Gründen chemischer Instabilität überwiegend nicht erforderlich sind. In mikrobieller Hinsicht sind diese Fristen jedoch auch dann aus Sicher-

heitsgründen sinnvoll.

Für eine kleine Gruppe von Wirkstoffen konnten dagegen in Abhängigkeit von Wirkstoff, Lagertemperatur und Anwendungsdauer Gehaltsverluste von bis zu 40% nachgewiesen werden.

Für Adrenalin-, Rifamycin-, und Pirenoxin-Augentropfen wurde eine ausgeprägte Oxidationsempfindlichkeit festgestellt, bei Erythromycinlactobionat- und Indometacin-Augentropfen traten Instabilitäten durch schnell verlaufende Hydrolysereaktionen auf.

Diese Befunde deuten daraufhin, daß die Angabe einer Aufbrauchsfrist für derartige Augentropfenpräparate notwendig ist. Aufbrauchsfristen müssen demnach individuell festgelegt werden und können dabei ein Unterschreiten der allgemeinen 6-Wochenfrist des DAB 9 erforderlich machen.

8. Bei ungeeigneten Abtropfvorrichtungen können anwendungsbedingte physikalische Instabilitäten von Wirkstoffen infolge Sorptionsverlust auftreten.

Bei Untersuchungen verschiedener Abtropfvorrichtungen wurden die größten Sorptionsverluste für Silikonkautschuk-tropfer festgestellt. Diese verursachten dabei im Untersuchungszeitraum bei Bromhexin-Augentropfen 13%, bei Paraoxon-Augentropfen 2.AB.DDR 50% Gehaltsverlust.

Für das Konservierungsmittel Chlorobutanol konnte bei einem Fertigpräparat während eines 3-wöchigen Anwendungszeitraumes ein Bindungsverlust von 60% an einen PVC-Tropfer festgestellt werden.

9. Bei Augentropfenbehältnissen muß die Möglichkeit von Leckagen infolge Wasserdampfpermeation berücksichtigt werden. Diese sind bei Vollkunststoffbehältnissen während einer 2-jährigen Lagerzeit unterhalb 30°C relativ gering und belaufen sich auf 3%, bei 20°C auf 1,2% Gewichtsverlust. Dagegen ließen sich für Polyethylen-Einzeldosisbehältnisse in Abhängigkeit von der Lagerzeit Gewichtsverluste von bis zu 50% nachweisen.

Augentropfenbehältnisse mit Silikonkautschuk-Tropfvor-

richtungen, wie sie lange Zeit üblich waren, sollten nicht mehr eingesetzt werden. Für diese Behältnisse konnten nach 1-jähriger Lagerung bei 25°C Wasserdampfverluste von 12 bis 13% nachgewiesen werden. Auch im Rahmen einer 6-wöchigen Anwendungssimulation ergaben sich Gewichtsverluste von bis zu 30% mit der Folge einer entsprechenden Konzentrationserhöhung des Wirkstoffs.

10. Fertigarzneimittel mit Betarezeptor-Antagonisten weisen vergleichsweise niedrige mittlere Tropfengewichte zwischen 29,1 und 37 mg auf.

Diese therapeutisch günstigen Tropfengrößen sind auch bei Rezeptur-Augentropfen zu erreichen, wenn Behältnisse mit Abtropfvorrichtungen aus flexiblen Materialien wie Chlor- bzw. Brombutylkautschuk eingesetzt werden.

11. Ausgeprägte Lichtempfindlichkeit zeigen Azidamphenicol-, Chloramphenicol-, Corticosteroid-, Nitrofurazon-, Pirenoxin- und Timolol-Augentropfen. Bei Bestrahlung in Weißglasampullen im Lichtprüfgerät war dabei nach 12h Belichtungszeit überwiegend vollständige Zersetzung feststellbar.

Die Aufbewahrung von naturbelassen Polyethylen-Behältnissen mit besonders lichtempfindlichen Augentropfen außerhalb des Umkartons im diffusen Tageslicht führt zu teilweise beträchtlichen Gehaltseinbußen. Bei Chloramphenicol-Augentropfen beträgt diese Gehaltsabnahme bis zu 20%, bei Dexamethason- und Nitrofurazon-Augentropfen können Verluste von bis zu 5% in einem Zeitraum von 6 Wochen festgestellt werden.

Bei Nitrofurazon- und Pirenoxin-Augentropfen bieten auch Braunglasbehältnisse, bei Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen neben Braunglasbehältnissen auch weiß-opake Polyethylenbehältnisse keinen vollständigen Lichtschutz.

Im Falle der Azidamphenicol- und Chloramphenicol-Augentropfen wird die Arzneimittelsicherheit durch toxische Abbauprodukte, die auch bereits nach kurzer Belichtung nachgewiesen wurden, zusätzlich beeinträchtigt.

E. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) CONNORS, K.A., G.L. AMIDON und V.J. STELLA
Chemical Stability of Pharmaceuticals
John Wiley & Sons, New York 1986
- (2) AL-BADR, A. und F.J. MUTHADI
Analytical Profiles of Drug Substances Vol. 14
Academic Press, New York, London 1985
- (3) DOLDER, R. und F.S. SKINNER
Ophthalmika
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1983
- (4) BJERKELUND, E., F. GRAM und T. WAALER
Pharm. Acta Helv. 44, 745 (1969)
- (5) JIRA, Th. und R. POHLOUDEK-FABINI
Pharmazie 37, 645 (1982)
- (6) POHLOUDEK-FABINI, R.
Pharmazie 37, 774 (1982)
- (7) LINGER, K.
DAB 9-Kommentar
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
Govi Verlag GmbH, Frankfurt 1987
- (8) BREINLICH, J.
Pharm. Ztg. 110, 579 (1965)
- (9) GÖBER, B., U. TIMM und S. PFEIFFER
Pharmazie 34, 161 (1979)
- (10) SCHMID, H.W.
Pharm. Acta Helv. 36, 423 (1961)

- (11) SPEISER, P.
Pharm. Weekblad 100, 865 (1965)
- (12) WHIGAN, D.B.
Analytical Profiles of Drug Substances Vol.6
Academic Press New York, London (1977)
- (13) PORST, H. und L. KNUY
Pharmazie 40, 23 (1985)
- (14) RACZ, I. et al.
Acta Pharm. Technol. 33, 91 (1987)
- (15) SCHUNACK, W.
Arzneistoffe
Vieweg Braunschweig, Wiesbaden 1983
- (16) WOLLMANN, H., G. RAETHER und M. PRANZ
Pharmazie 42, 59 (1987)
- (17) BÜCHI, J.
Pharm. Acta Helv. 42, 673 (1967)
- (18) SCHROETER, L.C. und T. HIGUCHI
J. Amer. Pharm. Assoc. XLVII, 426 (1958)
- (19) ALLGIRE, J.F. et al.
J. Chromatogr. 325, 249 (1985)
- (20) THOMA, K. und M. STRUVE
Pharm. Acta Helv. 61, 2 (1986)
- (21) RAETHER, G. und H. WOLLMANN
Pharmazie 34, 667 (1979)
- (22) HIGUCHI, T. et al.
J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 129 (1954)

- (23) SZULCZEWSKI, D. und F. ENG
Analytical Profiles of Drug Substances Vol.4
Academic Press New York, London 1975

- (24) SCHÄFER-KORTING, M.
DAB 9-Kommentar
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
Govi Verlag GmbH, Frankfurt 1987

- (25) THOMA, K.
Arzneimittelstabilität
Eigenverlag Frankfurt 1980

- (26) HEWARD, M., D.A. NORTON und St.M. RIVERS
Pharm. J. 204, 386 (1970)

- (27) SHIH, I.K.
J. Pharm. Sci. 60, 1889 (1971)

- (28) MUBARAK, S.I.M., J.B. STANFORD und J.K. SUDGEN
Pharm. Acta Helv. 57, 226 (1982)
Pharm. Acta Helv. 60, 187 (1985)

- (29) BOER, Y. und A. PIJNENBURG
Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 5, 95 (1983)

- (30) MARCUS, A.D.
J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 49, 383 (1960)

- (31) FLYNN, G.L. und D.J. LAMB
J. Pharm. Sci. 59, 1433 (1970)

- (32) PAWELCZYKE, E., et al.
Diss. Pharm. 21, 275 (1969)

- (33) GOLANDER, J. und W.J. DE WITTE
Analytical Profiles of Drug Substances Vol.14
Academic Press New York, London 1985

- (34) DECHOW, H.J., K. LÄMMERHIRT, C.H. PICH und M. SCHIKARSKI
Arzneim.-Forsch. 30, 1738 (1980)
- (35) KOTTKE, D.
Zbl. Pharm. 117, 919 (1978)
- (36) SOKOLOWSKI, A. und K.G. WAHLUND
J. Chromatogr. 189, 299 (1980)
- (37) BILDINGMEYER, B.A., J.K. DEL RIOS und J. KORPI
Anal. Chem. 54, 442 (1982)
- (38) NAHUM, A. und C. HORVATH
J. Chromatogr. 203, 53 (1981)
- (39) DALDRUP, T. und B. KARDEL
Chromatographia 18, 81 (1984)
- (40) MAZZO, D.J. und P.A. SNYDER
J. Chromatogr. 438, 85 (1988)
- (41) VIDAL, E., M. GUIGES, G. BALANSARD und R. ELIAS
J. Chromatogr. 348, 304 (1985)
- (42) CIERI, U.R.
J. Assoc. off. Anal. Chem. 68, 1042 (1985)
- (43) BROWN, N.D. und H.K. SLEEMANN
J. Chromatogr. 150, 225 (1978)
- (44) BAUER, J. und S. KROGH
J. Pharm. Sci. 72, 1347 (1983)
- (45) ANDERMANN, G. und A. RICHARD
J. Chromatogr. 298, 189 (1984)
- (46) PURGLISI, G. et al.
J. Chromatogr. 369, 165 (1985)

- (47) TYMES, N.W.
J. Assoc. off. Anal. Chem. 65, 132 (1982)
- (48) LEE, M.G., S. DAWES und P. MANNION
J. Chromatogr. Sci. 19, 96 (1981)
- (49) WARGIN, W.A. und D.E. WURSTER
Int. J. Pharm. 15, 34 (1983)
- (50) MENON, N. und B.J. NORRIS
J. Pharm. Sci, 70, 569 (1981)
- (51) GRÖNINGSSON, K. et al.
Analytical Profiles of Drug Substances Vol. 14
Academic Press, New York, London, 1985
- (52) BALANSARD, G. et al.
J. Chromatogr. 396, 421 (1987)
- (53) PENNER, M.H.
J. Pharm. Sci. 64, 1017 (1975)
- (54) SZEPESEI, G. et al.
Pharmazie 35, 602 (1980)
- (55) BALANSARD, G. et al.
J. Chromatogr. 348, 299 (1985)
- (56) UPTON, L.M., E.R. TOWNLEY und E.R. SCANCILIO
J. Pharm. Sci. 67, 913 (1978)
- (57) NOORDAM, A., L. MAAT und H.C. BEYERMANN
J. Pharm. Sci. 70, 96 (1981)
- (58) WIESEND, B.
persönliche Mitteilung

- (59) DUNN, D.L., B.S. SCOTT und E.D. DORSEY
J. Pharm. Sci. 70, 446 (1981)
- (60) OKA, H. et al.
J. Chromatogr. 298, 435 (1984)
- (61) DITZEL, P.
Deutsch. Apoth. Ztg. 127, 2156 (1987)
- (62) N.N.
Pharm. Ztg. 132, 2666 (1987)
- (63) JUNG, F., L. KNY, W. POETHKE, J. RICHTER
und R. POHLOUDEK-FABINI
Kommentar z. deutschen Arzneibuch, 7. Ausgabe
Akademie Verlag, Berlin 1971
- (64) BOER, Y.
Pharm. Weekbl. 122, 2666 (1987)
- (65) DESSING, P.R., J.M.R. HOLLANDER und C.P. SCHOLTEN
Pharm. Weekbl. 117, 793 (1982)
- (66) Monographieentwurf Standardzulassungen Okt.1985
Bundesgesundheitsamt, Berlin
- (67) TROSE, D. und P. SLOWIG
Pharmazie 40, 124 (1985)
- (68) MEAKIN, B.J., I.P. TANSEY und D.J.G. DAVIES
J. Pharm. Pharmacol. 23, 252 (1971)
- (69) THOMA, K. und M. STRUVE
Pharm. Acta Helv. 61, 34 (1986)
- (70) Kommentar F.N.A
Formularium Nederlandse Apothekers,
Postbus 30460 NL-2500 GL s-Gravenhage

- (71) EL-SHIBINI, H.A.M., N.A. DAABIS und M.M. MOTAWI
Pharmazie 19, 676 (1964)
- (72) AL TAIJ, A.A., J.B. STANFORD und J.K. SUDGEN
Pharm. Acta Helv. 57, 56 (1982)
- (73) MC GINITY, J.W. und R.L. BROWN
J. Pharm. Sci. 64, 1528 (1975)
- (74) DESSING, R.P. et al.
Pharm. Weekblad 117, 798 (1982)
- (75) GRIMM, W.
Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 273 (1984)
- (76) FUCHS, P.
Pharm. Ind. 48, 1249 (1986)
- (77) MARGOSIS, M.
FDA-By-Lines 8, 90 (1977)
- (78) STRICKER, H. (HRSG.)
Physikalische Pharmazie
Wissenschaftl. Verlagsanstalt mbH Stuttgart, 1987
- (79) WARGIN, W.A. und D.E. WURSTER
Int. J. Pharm. 15, 37 (1983)
- (80) KREIENBAUM, M.A.
Am. J. Hosp. Pharm. 43, 1747 (1986)
- (81) COFFMANN, H.D.
Am. J. Hosp. Pharm. 40, 2165 (1983)
- (82) RIEDEL, H.
Krankenhauspharmazie 7, 432 (1986)

- (83) RACZ, I. et al.
Acta Pharm. Technol. 26, 29 (1986)
- (84) GRIMM, W.
Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 279 (1984)
- (85) JONES, M.F.
J. Pharm. Pharmacol. 33, 274 (1981)
- (86) GARETT, E.R. und H.J. NESTLER
J. Pharm. Sci. 57, 1117 (1968)
- (87) GAGLIA, Ch.A.
Analytical Profiles of Drug Substances Vol.3
Academic Press, New York, London 1974
- (88) MARTINDALE
The Extra Pharmacopoeia 28nd-Edition
Pharmaceutical Press, London 1982
- (89) MAZZO, D.J. und A.E. LOPER
Analytical Profiles of Drug Substances Vol.16
Academic Press, New York, London 1987
- (90) SCHMIDT, P.C.
Dtsch. Apoth. Ztg. 122, 103 (1982)
- (91) WINDHEUSER, J.J. und T. HIGUCHI
J. Pharm. Sci. 51, 254 (1962)
- (92) ANDERS, B. und B. WIEDEMANN
Pharm. Ztg. 130, 1647 (1985)
- (93) HÖFLING, G.
Augenspiegel 27, 186 (1981)
- (94) CONRADS, H., D. WINTERHOFF und U. STROTMANN
Klin. Mbl. Augenheilk. 184, 233 (1984)

- (95) WALLHÄUBER, K.H.
DAB 9-Kommentar
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
Govi Verlag Frankfurt 1987
- (96) THOMA, K. und E. VASTERS
Pharm. Ztg. 119, 1591 (1974)
- (97) ROGERS, A. R. und G. SMITH
Pharm. J. 211, 353 (1973)
- (98) CHRISTENSON, I.
Acta Pharm. Suecia 6, 287 (1969)
- (99) HEMSWORTH, B.A. und G.B. WEST
J. Pharm. Sci. 59, 118 (1970)
- (100) THOMA, K. und O.E. SCHUBERT
Publikation in Vorbereitung
- (101) GÖBER, B., H. LIKOSWKI und P. FRANKE
Pharmazie 43, 23 (1988)
- (102) WOLLMANN, H. und G. RAETHER
Pharmazie 38, 37 (1983)
- (103) WOLLMANN, H. und G. RAETHER
Pharmazie 36, 706 (1981)
- (104) FARRAJ, N.F. et al.
Int. J. Pharm. 38, 39 (1987)
- (105) VAN SORGE, A.A et al.
Pharm. Weekblad 121, 1039 (1986)
- (106) STRITTMATTER, T. und M. SIEWERT
Pharm. Ztg. 126, 1951 (1981)

- (107) STRITTMATTER, T. und M. SIEWERT
Pharm. Ztg. 128, 633 (1983)
- (108) PATWA, N.V. und L. HUYCK
J. Amer. pharm. Assoc. 372 (1966)
- (109) NAIR, A.R. und J.L. LACH
J. Amer. Pharm. Assoc. 48, 390 (1959)
- (110) BLACKBURN, H.D., A.E. POLACK und M.S. ROBERTS
J. Pharm. Pharmacol. 90, 666 (1978)
- (111) ROBERTS, M.S., et al.
Int. J. Pharm. 2, 295 (1979)
- (112) GOSS, J., P. GREGERSEN Und A.E. POLACK
Amer. J. Hosp. Pharm. 25, 348 (1968)
- (113) GONZALES, M.A., J. NEMATOLLAHI, W.L. GUESS
J. Pharm. Sci. 58, 930 (1969)
- (114) HOLDSWORTH, D.G., M.S. ROBERTS und A.E. POLACK
J. Clin. Hosp. Pharm. 9, 29 (1984)
- (115) VRIES, H., G.M.J. BEIJERSBERGEN und F.A. AUF
Int. J. Pharm. 20, 265 (1984)
- (116) ANDERSON, R.A., W. RAE und J. ROTHWELL
Austr. J. Hosp. Pharm 12, 42 (1982)
- (117) EWG-Richtlinie 87/19/EWG development
zit. nach 127
- (118) CHRAI, S.S., Th.F. PATTON, A. MEHTA und J.R. ROBINSON
J. Pharm. Sci. 62, 1112 (1973)
- (119) PATTON, Th.F.
J. Pharm. Sci. 66, 1058 (1977)

- (120) FILE, R.R und Th.F. PATTON
Arch. Ophthalmol. 98, 112 (1980)

- (121) FRAUCH, P.
Pharm. Acta Helv. 53, 1 (1978)

- (122) PATTON, Th.F. und S.C. MILLER
J. Parent. Drug. Assoc. 33, 333 (1979)

- (123) VAN OOTEGHEM, M. und A. LUDWIG
Pharm. Acta Helv. 62, 56 (1987)

- (124) HONEGGER, H. und Y. ARNDT
Bücherei des Augenarztes, Heft 63
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1974

- (125) MAKABE, R.
Dtsch. Med. Wochenschrift 97, 1439 (1972)

- (126) DAVIDSON, S.J:
Trans. Ophthal. Soc. UK 94, 487 (1974)

- (127) CARIUS, W.
Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 279 (1988)

- (128) PATTON, Th.F. und M. FRANCEUR
Amer. J. Ophthalmol. 85, 225 (1978)

- (129) BEYRICH, Th., H. POSER, G. KLUG und H. GRUHL
Pharmazie 32, 96 (1977)

- (130) BASF, Kunststoffe in der Prüfung
Werkstoffblatt 2451.10 1.Mai 1972

- (131) LEBOVITS, A.
Modern Plastics 43, 139 (1966)

- (132) WOLLMANN, H. und R. GRÜNERT
Pharmazie 39, 161 (1984)
Pharmazie 39, 750 (1984)
- (133) AHMAD, T.
Pharmazie 36, 619 (1981)
Pharmazie 37, 559 (1982)
- (134) Comission Internationale de l'eclairage
Publication CIE No.2 (TC-2.2) 1972
- (135) THOMA, K., WEISSBACH, C. und K. KERKER
Pharm. Ind. 49, 963 (1987)
- (136) REISCH, J.Y. TOPALOGLU und G. HENKEL
Acta Pharm. Technol. 32, 115 (1986)
- (137) THOMA, K., Th. STRITTMATTER und D. STEINBACH
Acta Pharm. Technol. 26, 269 (1980)
- (138) THOMA, K. und T. STRITTMATTER
Publikation in Vorbereitung
- (139) DE VRIES, H. et al.
Int. J. Pharm. 35, 259 (1987)
- (140) GRIMM, W. und G. SCHEPKY
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie
Editio Cantor Aulendorf 1980
- (141) SCHWENDINGER, J., D. SCHAAF und B. MARSCHALL
Haltbarkeits- und Herstellungsdaten dt. Arzneimittel
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 1988

Lebenslauf

Michael Joachim Marschall geboren am 16.8.1960 in Hofheim/Ts.
als Sohn des kaufm. Angestellten Alois
Marschall und seiner Ehefrau Maria;
geb. Bros

Schulbildung: 1966-1969 Grundschule in Hofheim/Ts.
1970-1979 Gymnasium in Hofheim/Ts.
Abitur Juni 1979

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie WS 1979/80-WS 1982/83 an der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Praktische Ausbildung Mai 1983 - Oktober 1983 in der Apo-
theke am Herkulesbrunnen, Augsburg
November 1983 - April 1984 Fa. Hoechst
AG, Frankfurt

Approbation als Apotheker 29.6.1984

Wissenschaftliche Tätigkeit Februar 1985 - Februar 1989 unter
Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma

Berufliche Tätigkeit Juli 1984 - Dezember 1984 in der
Löwen-Apotheke Darmstadt
Februar 1985 - Dezember 1986 wiss.
Mitarbeiter von Prof. Dr. K. Thoma,
seit Januar 1986 als vollbeschäftigte
wiss. Hilfskraft am Lehrstuhl für
Pharmazeutische Technologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

